Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé

Québec

Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Québec

Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Rapport – Décembre 2000
(AETMIS 00-5 RF)

LE TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE ET L'UTILISATION OPTIMALE D'APLIGRAF^MC

Rapport présenté au

Ministre de la Recherche, de la Science
et de la Technologie du Québec

Toute information sur ce rapport ou sur tout autre rapport produit par l'*Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé* peut être obtenue en communiquant avec la permanence de l'organisme :

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Téléphone	:	(514) 873-2563
Télécopieur	:	(514) 873-1369
Courrier électronique	:	aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Adresse Web	:	http://www.aetmis.gouv.qc.ca

Dépôt légal	-	Bibliothèque nationale du Québec, 2000
	-	Bibliothèque nationale du Canada
ISBN		2-550-36940-8

Comment citer ce document :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS). Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et l'utilisation optimale d'Apligraf[MC]. (AÉTMIS 00-5 RF). Montréal: AÉTMIS, 2000, xiv-134 p.

Québec

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

LA MISSION

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie ainsi que les instances décisionnelles du système de santé québécois, dont le ministère de la Santé et des Services sociaux, au moyen de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé, notamment par l'évaluation de leur efficacité, de leur sécurité, de leurs coûts et du rapport entre des coûts et cette efficacité, de même que par l'évaluation de leurs implications éthiques, sociales et économiques.

Soutenir le ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie dans l'élaboration et la mise en œuvre de la politique scientifique.

LES MEMBRES DE L'AGENCE

Renaldo N. Battista, M.D.
Président-directeur général

Jeffrey Barkun
Médecin (chirurgie)

Marie-Dominique Beaulieu
Médecin (médecine familiale)

Suzanne Claveau
Médecin (microbiologie-infectiologie)

Roger Jacob
Ingénieur biomédical

Denise Leclerc
Pharmacienne

Louise Montreuil
Administratrice

Jean-Marie Moutquin
Médecin (gynécologie-obstétrique)

Réginald Nadeau
Médecin (cardiologie)

Guy Rocher
Sociologue

Lee Söderstrom
Économiste

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

Jean-Marie R. Lance

LE TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE ET L'UTILISATION OPTIMALE D'APLIGRAF MC

Les ulcères de jambe affligent environ 1 % de la population. Ils sont en majorité d'origine veineuse, souvent chroniques et récurrents. Ils se retrouvent en plus forte proportion chez les personnes âgées. Les traitements sont variés, les données probantes peu nombreuses et la mise en évidence de l'efficacité de la compressothérapie est encore toute récente. Les études de coût-efficacité sont pratiquement inexistantes.

Issu de l'ingénierie tissulaire, Apligraf MC est un substitut de peau humaine à deux couches classé comme instrument médical. Homologué au Canada en 1997, il est indiqué pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, et depuis août 2000, pour le traitement des ulcères diabétiques.

La demande déposée par le distributeur canadien Novartis auprès du Conseil consultatif de pharmacologie du Québec pour inscrire Apligraf MC sur la liste des médicaments d'exception n'a pas été considérée puisque ce produit n'est pas un médicament et que la tendance actuelle est de réduire le nombre de ces inscriptions.

Le Ministère de la Santé et des Services sociaux a confié au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* en 1998, devenu l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)* en juin 2000, le mandat d'étudier la valeur clinique et économique d'Apligraf MC.

Le présent document précise les conditions dans lesquelles l'utilisation d'Apligraf MC apparaît optimale pour le traitement des ulcères d'origine veineuse réfractaires à la compressothérapie. Ces conditions sont définies de façon transitoire, dans l'attente des résultats d'un essai multicentrique, comparatif et randomisé, qui confirmeront ou infirmeront les estimations actuelles, vraisemblablement au cours de l'été 2001.

En diffusant cet avis, l'*AÉTMIS* souhaite apporter le meilleur éclairage possible aux décideurs concernés par cette problématique à différents niveaux du réseau de la santé et des services sociaux du Québec.

Renaldo N. Battista
Président-directeur général

RESUME

Introduction

Apligraf [MC] est un substitut de peau humaine constitué de cellules humaines du derme et de l'épiderme. Les appellations « équivalent de peau humaine » et « peau artificielle » sont aussi utilisées comme synonymes à « substitut de peau humaine ». À l'heure actuelle, Apligraf [MC] est le seul produit qui soit constitué de deux couches de cellules et indiqué pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse.

Ce produit issu de la bio-ingénierie n'est pas un médicament. Classé parmi les instruments médicaux par Santé Canada, il pourrait tout autant être considéré comme un « pansement biologique » au plan fonctionnel et comme une fourniture au plan administratif.

Apligraf [MC] est fabriqué aux États-Unis par Organogenesis Inc. et distribué par Novartis Pharma Canada inc. (Novartis). Il a été homologué par Santé Canada en avril 1997 et son utilisation est réservée à des médecins certifiés. Peu après l'homologation, Novartis déposait une demande auprès du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec pour faire figurer Apligraf [MC] sur la liste des médicaments d'exception ou faire reconnaître les patients traités avec Apligraf [MC] comme patients d'exception.

Devant les questions que soulevaient les informations disponibles, le Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec a adressé à l'automne 1998 une requête d'évaluation au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*, remplacé par l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (*AÉTMIS*) depuis juin 2000, lui demandant de documenter la valeur clinique et la valeur économique du produit. L'analyse réalisée repose sur les données relatives à l'épidé-miologie des ulcères de jambe d'origine veineuse, aux traitements actuels, à leur efficacité et aux coûts estimés.

Le traitement des ulcères de jambe par compressothérapie est connu depuis longtemps selon diverses modalités. L'évaluation de différents modes de traitements modernes a été entreprise il y a quelques années seulement dans divers pays. Bien que les résultats de ces évaluations ne soient pas encore tous disponibles, des revues systématiques publiées par le réseau Cochrane, notamment sur la compressothérapie et les greffes utilisées dans le traitement des ulcères veineux, posent quelques jalons d'importance.

Dans ce contexte, l'attention a été centrée sur les publications permettant de documenter les modalités d'utilisation d'Apligraf [MC] et de situer ces modalités dans le cadre des traitements qui sont actuellement préconisés. D'une part, on note une consolidation progressive des premières données relatives à l'innocuité et à l'efficacité d'Apligraf [MC] à mesure que des résultats d'autres essais sont publiés. D'autre part, les études de coût en regard de l'efficacité d'Apligraf [MC] demeurent encore hypothétiques, même à l'aide des modélisations les plus récentes.

En outre, il n'y a pas encore de données probantes sur les modalités d'utilisation d'Apligraf [MC] préconisées par le distributeur canadien. Celui-ci recommande de réserver le produit aux ulcères de jambe veineux réfractaires à une première compressothérapie. Cette position reprend en définitive l'indication de la monographie américaine, complétant ainsi la monographie canadienne qui n'est pas aussi restrictive.

Estimation de la prévalence des ulcères de jambe veineux au Québec

À défaut de données canadiennes ou québécoises sur le sujet, la prévalence est estimée à partir de publications principalement européennes ou australiennes.

L'étendue de la prévalence des ulcères de jambe actifs incluant ceux du pied dans la population générale atteint un ordre de grandeur pouvant se situer entre 0,11 et 1,13 %. Les ulcères veineux représentent environ 90 % des ulcères de jambe, les autres étant d'origine artérielle, mixte (veineuse et artérielle) ou autre. Les ulcères veineux sont chroniques et récurrents. L'âge des personnes souffrant d'ulcères veineux dépasse souvent 60 ans, la prévalence atteignant un sommet à 70 ans.

Au Québec, différentes sources situent les cas prévalents d'ulcères de jambe entre 5 000 et 13 000, les cas incidents pouvant se chiffrer annuellement à environ 4 000. Des données d'hospitalisation montrent qu'entre 1992 et 1997, le séjour moyen pour les cas de diagnostics principaux d'ulcères de jambe a été de 21 jours, ces patients étant aussi traités pour d'autres motifs. Le séjour moyen des patients traités uniquement pour des ulcères de jambe a été de 6,5 jours. Un relevé effectué en 1998 au Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal chiffre le séjour moyen pour ulcères de jambe veineux à 17,3 jours.

À des fins de modélisations, nous avons retenu environ 8 000 cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec, dont environ 4 000 seraient connus des intervenants à domicile, le reste étant partagé entre les cliniques externes et la pratique de l'autotraitement. Cette dernière n'entraînerait pas de recours immédiat au système de santé.

Efficacité des traitements

Les données publiées sur l'efficacité de la chirurgie vasculaire, des allogreffes ou des autogreffes sont peu probantes. Il n'existe pas encore de revue systématique portant sur les traitements médicamenteux des ulcères de jambe veineux et un exposé sur ce sujet dépasserait le cadre du présent document. En revanche, les résultats d'une revue systématique effectuée par le réseau Cochrane comparant la compressothérapie à l'absence de celle-ci mènent aux conclusions suivantes :

- Comparée au traitement sans compression, la compression augmente le taux de guérison des ulcères de jambe. De façon plus explicite, les traitements par forte compression se révèlent supérieurs aux traitements par pression faible.
- Une forte compression est plus efficace qu'une faible compression, mais ne doit être utilisée qu'en l'absence de maladie artérielle importante.
- Aucune différence importante n'a pu être démontrée entre les différents types de forte compression (systèmes multicouches, bandages peu extensibles ou botte d'Unna).

Parmi les substituts de peau humaine, seul Apligraf[MC] est indiqué pour le traitement des ulcères de jambe veineux. L'étude pivot qui a servi à démontrer son efficacité et son innocuité dans le dossier déposé pour l'obtention de son homologation ne sert pas sa cause au plan économique. En effet, la guérison a été obtenue grâce à l'application moyenne de 3,34 unités, ce qui est nettement supérieur aux allégations du distributeur et à l'expérience des cliniciens québécois qui ont eu l'opportunité d'utiliser le produit.

Coûts

Les études canadiennes ou québécoises publiées sur le coût des ulcères de jambe sont inexistantes. Quelques études européennes et américaines ont examiné le coût du traitement des ulcères de jambe sous différents angles. Leurs résultats ne peuvent cependant être facilement transposés au contexte québécois.

Un consensus d'experts canadiens provenant de la plupart des provinces propose toutefois des estimations d'environ 530 $ par mois pour les soins à domicile et d'environ 360 $ par mois en clinique, sans compter l'utilisation éventuelle d'Apligraf MC à 950 $ l'unité. Compte tenu des variations sur le nombre et la durée des traitements, un montant global ne saurait être avancé pour l'instant. En revanche, des modélisations de différentes options de traitement permettent quelques comparaisons entre ces options.

Modélisations

Les modélisations disponibles sur les coûts et l'efficacité de l'utilisation d'Apligraf MC reposent encore sur des paramètres qui sont pour la plupart hypothétiques, autant pour le nombre d'ulcères à traiter, l'efficacité de la compressothérapie, celle d'Apligraf MC et le nombre d'unités requises pour la guérison.

Pour illustrer différentes modalités de traitements avec ou sans Apligraf MC, deux principales approches ont été examinées : un modèle analytique de prédiction élaboré à l'*AÉTMIS* et un modèle d'analyse économique commandité par Novartis. Dans le modèle de l'*AÉTMIS*, le scénario de base tient compte de trois options : compressothérapie sans Apligraf MC pendant 12 semaines suivie d'une seconde compressothérapie sans Apligraf MC pour les cas réfractaires; compressothérapie avec Apligraf MC d'emblée suivie d'une seconde compressothérapie avec Apligraf MC pour les cas réfractaires; compressothérapie sans Apligraf MC suivie d'une compressothérapie avec Apligraf MC pour les cas réfractaires.

Dans le scénario de base de l'*AÉTMIS*, on applique à chacun des 8 000 ulcères 3,34 unités d'Apligraf MC, selon le nombre moyen d'unités utilisées dans l'étude pivot servant de référence à l'efficacité du produit. Ce scénario constitue cependant une limite supérieure hypothétique. En effet, un scénario optimiste se rapprocherait davantage de la réalité avec 4 000 ulcères, une seule unité d'Apligraf MC et une efficacité plus élevée de la compressothérapie. Dans ce dernier scénario, l'utilisation d'Apligraf MC seulement dans les cas réfractaires à une première compressothérapie se traduit par un potentiel d'épargne par rapport à l'absence d'Apligraf MC et, a fortiori, par rapport à l'utilisation d'Apligraf MC d'emblée.

La planimétrie servant à mesurer la diminution de la surface des ulcères pour identifier, dès la 4e semaine, les cas réfractaires à la compressothérapie laisse entrevoir un potentiel d'épargne assez important. Les modalités d'implantation de cette approche et celles de son intégration aux pratiques courantes restent cependant à être précisées.

Une autre modélisation, celle-ci commanditée par Novartis aux États-Unis, reprend les données cliniques originales de l'étude pivot servant de référence. Ces données ont été couplées aux résultats d'une enquête menée auprès d'une vingtaine de médecins sur le coût du traitement des ulcères de jambe veineux. Quatorze réponses individuelles ont été compilées pour estimer ces coûts aux États-Unis.

Se plaçant dans la perspective d'un régime privé d'assurance-santé remboursant toutes les dépenses, le modèle compare les coûts estimés pour traiter des ulcères de jambe veineux

difficiles à guérir après un traitement compressif habituel (botte d'Unna), et un traitement utilisant en moyenne 3,34 unités d'Apligraf[MC], sur une période d'un an. Le modèle inclut les coûts des traitements additionnels imputables à des réactions défavorables ou à des récurrences.

Le modèle a estimé que le coût annuel du traitement des ulcères de jambe veineux difficiles à guérir serait de 20 041 $ US pour les patients traités avec Apligraf[MC] et de 27 493 $ US pour ceux traités avec la botte d'Unna. Sur un an, l'état de guérison a été noté pendant 4,60 mois avec Apligraf[MC] et 1,75 mois avec la botte d'Unna, une différence de près de trois mois. Des patients traités avec Apligraf[MC], 48,1 % étaient toujours guéris à la fin des 12 mois de suivi, comparés à 25,2 % des patients traités avec la botte d'Unna.

En comparant les résultats des deux modèles, on note qu'ils convergent vers les mêmes conclusions générales : l'utilisation d'Apligraf[MC] chez des patients dont les ulcères ne semblent pas guérir par compressothérapie seule accroît les taux ou la probabilité de guérison de ces ulcères et constitue un potentiel d'épargne en regard d'un traitement sans Apligraf[MC].

Exemple d'une clinique externe

La clinique externe de dermatologie du Pavillon Hôtel-Dieu du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) a été choisie pour illustrer la tendance actuelle dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec. Cette clinique ne participe pas à l'étude pancanadienne en cours dont il est fait mention ultérieurement et peut servir à souligner le caractère bien circonscrit de l'utilisation actuelle d'Apligraf[MC]. En effet, l'arrivée d'Apligraf[MC] sur le marché et son prix élevé lorsqu'il n'a plus été disponible à titre gracieux après le lancement, a été l'occasion d'une remise en question de l'approche diagnostique et thérapeutique des ulcères de jambe veineux, notamment des critères d'application de la compressothérapie.

À ce jour, depuis l'implantation d'une approche systématisée pour le diagnostic et le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, le recours à Apligraf [MC] n'a pas été considéré nécessaire à la clinique externe de dermatologie du CHUQ, même si les budgets de fournitures de cette clinique permettent une marge de manœuvre suffisante pour acheter le produit, le cas échéant.

Cette situation serait la même dans quelques autres hôpitaux au Québec de sorte qu'un nombre fort limité d'unités d'Apligraf [MC] aurait été acheté au cours de 1999. Si la situation était généralisée aux ulcères de jambe veineux réfractaires à la compressothérapie, l'ordre de grandeur des coûts d'Apligraf [MC] dans ces conditions pourrait plafonner à quelques centaines de milliers de dollars par année.

Par ailleurs, les résultats d'un essai clinique en cours compléteront l'information disponible dans un avenir prochain.

Essai clinique en cours au Canada

Prévu à l'origine pour se terminer le 31 décembre 1999, le recrutement de quelques centaines de patient(e)s aux fins d'un essai clinique comparatif randomisé, effectué dans plusieurs centres au Canada, a pris fin le 30 avril 2000. Les traitements comparés sont une compressothérapie seule et une compressothérapie identique avec l'ajout d'Apligraf [MC] pour les cas jugés réfractaires.

Cet essai comprend la validation de la vitesse de guérison initiale mesurée par planimétrie comme outil pronostique de guérison. Si la validation est probante, l'utilisation de la vitesse de guérison initiale comme outil pronostique pourrait faire partie d'un système pancanadien de planimétrie. L'essai donne en outre lieu à une importante cueillette de données de nature économique, ce qui devrait apporter plusieurs réponses confirmant ou infirmant les modélisations actuelles. Les résultats seront vraisemblablement connus au cours de l'été 2001.

Critères d'homologation à compléter

Dans un cadre plus large, l'exemple d'Apligraf [MC] peut servir à illustrer la difficulté que présentent la classification et le remboursement de produits issus de la bio-ingénierie tissulaire. Ces produits dont le nombre augmentera au cours des prochaines années se retrouveront plus ou moins dans la même situation. Cette problématique, engendrée à la fois par l'accessibilité à un produit disponible sur le marché et par les limites budgétaires à son acquisition, est en voie de devenir une impasse qu'alimentent les coûts élevés de ces produits et l'augmentation incessante de leur nombre.

Il serait opportun de définir des politiques et d'établir des procédures plus précises quant à leur inclusion éventuelle sur la liste des produits remboursables ou sur celle des fournitures comprises dans le budget des établissements hospitaliers. Une information complémentaire deviendrait disponible par l'ajout aux processus actuels d'évaluation des nouveaux produits. En effet, seuls les critères d'innocuité et d'efficacité démontrées prévalent à l'examen du dossier aux fins d'homologation par Santé Canada, sans prise en compte du coût de ces produits puisque cette dimension ne fait pas partie du mandat actuel.

Dans un contexte où les ressources financières limitent de plus en plus les marges de manœuvre des systèmes de santé, le fardeau de la preuve du coût-efficacité est, semble-t-il, encore laissé aux organismes payeurs. Et ceux-ci se retrouvent souvent dépourvus d'informations pertinentes et de leviers administratifs, voire légaux, pour réagir aux pressions constantes des fabricants, des fournisseurs et des utilisateurs potentiels. La

prise en compte de la dimension économique dans le processus d'homologation allégerait ce fardeau.

Conclusions et recommandations

À la lumière des grands constats et de certains détails de la présente évaluation, on peut tirer les conclusions préliminaires suivantes quant aux volets clinique et économique du traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et quant à l'utilisation d'Apligraf[MC] :

Volet clinique :

- l'évaluation des patients et la démarche diagnostique doivent être effectuées de façon appropriée;
- le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse par compressothérapie est plus efficace que l'absence de celle-ci;
- une compressothérapie avec Apligraf[MC] procure une guérison plus rapide que la compressothérapie seule;
- la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée épargne un plus grand nombre de jours d'ulcération que la compressothérapie seule.

Volet économique :

En l'absence de données validées, les énoncés suivants restent provisoires :

- la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée encourt des coûts fort élevés pour réduire le nombre de jours d'ulcération;
- la compressothérapie avec Apligraf[MC] réservée aux cas réfractaires à une première compressothérapie est moins coûteuse que la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée et peut même présenter un potentiel d'épargne pour le système de santé selon un scénario optimiste;

- l'identification par planimétrie dès la 4e semaine de traitement des cas qui seront réfractaires à une première compressothérapie et l'ajout d'Apligraf[MC] au traitement peut générer une épargne supplémentaire.

Bien que ces conclusions doivent, particulièrement au plan économique, être validées par des données probantes additionnelles, l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* émet les recommandations suivantes :

- favoriser d'une part la poursuite des efforts pour généraliser la prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe selon l'approche préconisée par les consensus d'experts et d'autre part le recours à la compressothérapie pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse;
- reconnaître dans les milieux cliniques et administratifs le rôle potentiel d'Apligraf[MC] dans les cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à une première compressothérapie et le potentiel d'épargne dans ces cas;
- poursuivre la gestion serrée de l'utilisation d'unités d'Apligraf[MC] par des médecins certifiés œuvrant dans des cliniques externes de centres hospitaliers, lesquels prévoient ou auront à prévoir un budget spécifique pour cette fourniture spécialisée;
- faciliter la dissémination des protocoles cliniques et administratifs sur l'emploi d'Apligraf[MC] qu'ont élaborés et implantés certains centres hospitaliers pour que d'autres établissements puissent les prendre en considération et les adapter le cas échéant à leurs politiques internes;
- assurer le suivi des développements en cours sur les indications de l'Apligraf[MC] et effectuer une mise à jour du présent rapport après la parution à l'été 2001 des résultats de l'essai comparatif randomisé multicentrique et pancanadien;
- amorcer les recherches nécessaires pour dresser le portrait épidémiologique des ulcères de jambe au Québec et documenter l'efficacité pratique et les coûts des diverses modalités de traitement tant en milieu clinique que dans les CLSC et à domicile.

REMERCIEMENTS

Ce rapport a été préparé à la demande de l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* par **monsieur François-Pierre Dussault**, chercheur de l'*Agence*. Les membres de l'*Agence* lui expriment leur reconnaissance pour le travail accompli.

Les membres de l'*Agence* remercient également **monsieur Van Hung Nguyen**, chercheur de l'*Agence*, pour son élaboration du modèle analytique de prédiction, ainsi que **monsieur Jean-Marie R. Lance**, économiste et directeur scientifique de l'*Agence*, pour ses commentaires qui ont orienté la production du présent rapport.

Ils soulignent particulièrement la contribution des lecteurs externes qui ont offert de nombreux commentaires visant à améliorer la qualité et le contenu de ce rapport :

Marc Bourcier	M.D., F.R.C.P.C., C.S.P.Q., P.C. Dermatologue, La Clinique de dermatologie, Moncton (Nouveau-Brunswick)
Alain Brassard	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal (Québec)
Richard Cloutier	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)
Georgette Leclerc	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologue, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi (Québec)
Isabelle Reeves	Inf., Ph.D, Professeure adjointe, Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal, Montréal (Québec).
Daniel Reinharz	M.D., Ph.D. (santé publique), Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)

L'*Agence* remercie en outre madame Karina Lapierre qui a assuré la gestion documentaire des ouvrages consultés, la saisie des versions originales de ce document, la lecture d'épreuve ainsi que la mise en page finale du document.

Enfin, l'*Agence* exprime sa reconnaissance envers monsieur Pierre Vincent, bibliothécaire, monsieur Marc-André Thibodeau, bibliotechnicien et madame Micheline Paquin, bibliotechnicienne, pour leur support bibliographique.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ 1

REMERCIEMENTS IX

TABLE DES MATIÈRES XI

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX XIII

LISTE DES ABRÉVIATIONS XV

1. INTRODUCTION 1

2. CUEILLETTE ET ANALYSE DE L'INFORMATION 5

2.1 Cueillette 5
2.2 Analyse 5

3. ESTIMATION DE LA PRÉVALENCE DES ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE AU QUÉBEC 7

4. HYPOTHÈSES ÉTIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC 11

5. TRAITEMENTS 15

5.1 Bandages avec ou sans compression 15
5.2 Traitements chirurgicaux 18
5.3 Substituts de peau humaine 19
5.4 Traitements médicamenteux 20
5.5 Oxygénothérapie hyperbare 21
5.6 Traitements aux ultrasons et aux lasers 21

6. APLIGRAF MC 23

6.1 Statut réglementaire 23
6.2 Certification des utilisateurs 23
6.3 Monographies canadienne et américaine 24
6.4 Études avec Apligraf MC 25

7. ESTIMATION DU COÛT DES SOINS DES ULCÈRES DE JAMBE 29

8. MODÉLISATIONS DES COÛTS D'UTILISATION D'APLIGRAF MC 33

8.1 Innovus 33
8.2 Centre hospitalier de l'Université de Montréal 34
8.3 Modèle analytique de prédiction 35
8.3.1 Scénarios 35
8.3.2 Données utilisées 36
8.3.3 Hypothèses 37
8.3.4 Analyse de sensibilité 37
8.3.5 Résultats 38

8.4 MODÈLE D'ANALYSE ÉCONOMIQUE 42
8.4.1 Patients et traitements 42
8.4.2 Coûts 44
8.4.3 Résultats 45
8.4.4 Sensibilité du modèle 45

9. DISCUSSION 47

9.1 CONDITIONS D'EFFICACITÉ DE LA COMPRESSOTHÉRAPIE 47
9.2 CONDITIONS D'UTILISATION D'APLIGRAF MC 48
9.3 COÛTS PRÉVISIBLES DE LA COMPRESSOTHÉRAPIE ET D'APLIGRAF MC DANS LES CAS RÉFRACTAIRES 49
9.4 CRITÈRES D'HOMOLOGATION À COMPLÉTER 50

10. CONCLUSIONS 53

10.1 COMPRESSOTHÉRAPIE ET TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE 53
10.2 APPORT D'APLIGRAF MC 53
10.3 FONDEMENTS DE L'UTILISATION OPTIMALE D'APLIGRAF MC 54
10.4 RECOMMANDATIONS 55

ANNEXE 1 : ÉPIDÉMIOLOGIE DES ULCÈRES DE JAMBE 59

ANNEXE 2 : INDICE DE PRESSION CHEVILLE-BRAS AU DOPPLER 71

ANNEXE 3 : SUBSTITUTS DE PEAU HUMAINE 75

ANNEXE 4 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE 79

ANNEXE 5 : COÛTS RELIÉS AUX ULCÈRES DE JAMBE 93

ANNEXE 6 : SYNOPSIS DE L'ÉTUDE APL-CDN-02 101

ANNEXE 7 : PLANIMÉTRIE DES PLAIES 105

ANNEXE 8 : CAS D'HOSPITALISATION POUR ULCÈRES DE JAMBE AU QUÉBEC (1992-1997) 109

ANNEXE 9 : ESTIMATION DES CAS D'ULCÈRES DE JAMBE VEINEUX AU QUÉBEC 113

ANNEXE 10 : TRAITEMENT PAR APLIGRAF MC DE CAS RÉFRACTAIRES À LA COMPRESSOTHÉRAPIE 117

ANNEXE 11 : LE RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE : DONNÉES RETENUES 121

ANNEXE 12 : OPTIONS DE TRAITEMENT 127

RÉFÉRENCES 129

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

FIGURES ET TABLEAUX DU TEXTE PRINCIPAL :

FIGURE 1 : ANALYSE DE SENSIBILITÉ SUR LE COÛT D'APLIGRAF MC 39
TABLEAU 1 : CRITÈRES D'ADMISSIBILITÉ À L'ÉTUDE PIVOT 26
TABLEAU 2 : TEMPS DE FERMETURE D'UNE PLAIE 26
TABLEAU 3 : COÛTS IMPUTABLES AUX MALADIES VEINEUSES DES JAMBES (EUROPE) 29
TABLEAU 4 : RÉPARTITION (%) DES COÛTS DIRECTS DE TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE 30
TABLEAU 5 : SERVICES DE SANTÉ UTILISÉS PAR LES PATIENTS SOUFFRANT D'ULCÈRES DE JAMBE 31
TABLEAU 6 : TYPOLOGIE DES SCÉNARIOS, PERSPECTIVE SOCIÉTALE 41
TABLEAU 7 : TYPOLOGIE DES SCÉNARIOS, PERSPECTIVE DE SOINS DE SANTÉ 41
TABLEAU 8 : PROBABILITÉS CUMULATIVES DE GUÉRISON SELON LES TRAITEMENTS : APLIGRAF MC OU BOTTE D'UNNA SEULE 43
TABLEAU 9 : PROBABILITÉS DE RÉACTIONS DÉFAVORABLES OU DE RÉCURRENCE 43
TABLEAU 10 : COÛTS MENSUELS MOYENS ($ US) 45

FIGURES ET TABLEAUX DES ANNEXES :

FIGURE A.10 : TRAITEMENT PAR APLIGRAF MC DE CAS RÉFRACTAIRES À LA COMPRESSOTHÉRAPIE (PROPOSITION D'UNE ÉTUDE AU CHUM) 113
FIGURE A.12 : OPTIONS DE TRAITEMENT 123
TABLEAU A.1.1 : PRÉVALENCE DES ULCÈRES DE JAMBE ACTIFS (INCLUANT ULCÈRES DE PIED) 55
TABLEAU A.1.2 : PRÉVALENCE DES ULCÈRES DE JAMBE ACTIFS (AU DESSUS DU PIED) 56
TABLEAU A.1.3 : PRÉVALENCE DES ULCÈRES DE JAMBE ACTIFS (TOUS LES ULCÈRES DE JAMBE / ULCÈRES VEINEUX) 56
TABLEAU A.1.4 : PRÉVALENCE DES ULCÈRES DE JAMBE ACTIFS OU GUÉRIS 57
TABLEAU A.1.5 : PRÉVALENCE DES CHANGEMENTS CUTANÉS 58
TABLEAU A.1.6 : LOCALISATION DES ULCÈRES DE JAMBE 58
TABLEAU A.1.7 : PRÉVALENCE D'ANOMALIES VEINEUSES PÉRIPHÉRIQUES 59
TABLEAU A.1.8 : INCIDENCE DES ULCÈRES DE JAMBE 59
TABLEAU A.1.9 : ULCÈRES DE JAMBE : RATIO FEMMES-HOMMES 60
TABLEAU A.1.10 : PRÉVALENCE DE DIFFÉRENTES ORIGINES DES ULCÈRES DE JAMBE 61
TABLEAU A.1.11 : PRÉVALENCE DE DIVERSES MALADIES CNOCOMITANTES AUX ULCÈRES DE JAMBE 62
TABLEAU A.1.12 : TEMPS DE GUÉRISON POUR LA PLUPART DES ULCÈRES DE JAMBE 63
TABLEAU A.1.13 : PRÉVALENCE DES RECHUTES 63
TABLEAU A.1.14 : PRÉVALENCE DES SÉQUELLES PERMANENTES DUES AUX MALADIES VEINEUSES 64
TABLEAU A.1.15 : FACTEURS DE RISQUE DES ULCÈRES DE JAMBE 64
TABLEAU A.2.1 : INDICATION POUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE 67

TABLEAU A.2.2 : CONTRE-INDICATION POUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE 67
TABLEAU A.2.3 : INTERPRÉTATION DE L'ABPI 67
TABLEAU A.3 : SUBSTITUTS DE PEAU HUMAINE 71
TABLEAU A.4.1 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : COMPRESSOTHÉRAPIE 75
TABLEAU A.4.2 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : CHIRURGIE 78
TABLEAU A.4.3 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : SUBSTITUTS DE PEAU HUMAINE (SPH) 80
TABLEAU A.4.4 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX 82
TABLEAU A.4.5 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE 84
TABLEAU A.4.6 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : TRAITEMENT AU LASER 85
TABLEAU A.4.7 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : TRAITEMENT AUX ULTRASONS 86
TABLEAU A.4.8 : TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE : TRAITEMENT PAR PHOTONS À FAIBLE ÉNERGIE (LEPT) 86
TABLEAU A.5.1 : COÛT GLOBAL DES ULCÈRES DE JAMBE VEINEUX POUR DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE SANTÉ 89
TABLEAU A.5.2 : VENTILATION DES COÛTS DU TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE VEINEUX 90
TABLEAU A.5.3 : COÛTS RELIÉS AU TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE PAR COMPRESSOTHÉRAPIE 91
TABLEAU A.5.4 : COÛTS RELIÉS AU TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE PAR OXYGÉNOTHÉRAPIE HYPERBARE (OHB) ... 92
TABLEAU A.5.5 : TEMPS INFIRMIER CONSACRÉ AU TRAITEMENT DES ULCÈRES DE JAMBE VEINEUX (UJV) 93
TABLEAU A.8 : CAS D'HOSPITALISATION POUR ULCÈRES DE JAMBE AU QUÉBEC (1992-1997) 105
TABLEAU A.9 : ESTIMATION DES CAS D'ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE AU QUÉBEC 109
TABLEAU A.11.1 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 1 : AVEC COMPRESSION VS SANS COMPRESSION) 117
TABLEAU A.11.2 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 2 : HAUTE COMPRESSION EXTENSIBLE VS COMPRESSION NON EXTENSIBLE) 117
TABLEAU A.11.3 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 3 : HAUTE COMPRESSION MULTICOUCHE VS COMPRESSION MONOCOUCHE) 118
TABLEAU A.11.4 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 4 : HAUTE COMPRESSION MULTICOUCHE VS COMPRESSION NON EXTENSIBLE) 118
TABLEAU A.11.5 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 5 : COMPRESSION À 4 COUCHES VS HAUTE COMPRESSION MULTICOUCHE) 119
TABLEAU A.11.6 : RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE (COMPARAISON 6 : BAS COMPRESSIF VS BANDAGE COMPRESSIF) 119

LISTE DES ABREVIATIONS

ABPI ..... *Ankle-Brachial Pressure Index*
AETMIS ..... Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
APR-DRG ..... *All Patients Revised - Diagnosis Related Groups*
ASPI ..... *Ankle-Systolic Pressure Index*
CÉTS ..... Conseil d'évaluation des technologies de la santé
CHSLD ..... Centre d'hébergement et de soins de longue durée
CHUM ..... Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CHUQ ..... Centre hospitalier universitaire de Québec
CLSC ..... Centre local de services communautaires
EPH ..... Équivalent de peau humaine
FDA ..... *Food and Drug Administration*
HBO ..... *Hyperbaric Oxygen Therapy*
IC ..... Intervalle de confiance
ICH ..... *International Conference on Harmonization*
IPCB ..... Index de pression cheville-bras
IPCS ..... Index de pression cheville-systolique
ISTAHC ..... *International Society for Technology Assessment in Health Care*
LEPT ..... *Low-Energy Photon Therapy*
OCCETS ..... Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé
OHB ..... Oxygénothérapie hyperbare
PDGF ..... *Platelet Derived Growth Factors*
POEM ..... *Patient-Oriented Evidence that Matters*
RAMQ ..... Régie de l'assurance maladie du Québec
SIGN ..... *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
SPH ..... Substitut de peau humaine
RC ..... Rapport de cotes
RR ..... *Relative Risk*
UJ ..... Ulcère de jambe
UJA ..... Ulcère de jambe d'origine artérielle
UJV ..... Ulcère de jambe d'origine veineuse
UPD ..... Ulcère de pied diabétique
UVC ..... Ulcère veineux chronique
VEINES ..... *Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies*

105-06916/

1. INTRODUCTION

Apligraf MC est un substitut de peau humaine constitué de deux couches de cellules : fibroblastes du derme et kératinocytes de l'épiderme. C'est un produit vivant, issu de la bio-ingénierie. Sa durée de conservation est de cinq jours. Il peut servir au traitement d'ulcères de différentes origines : les ulcères veineux représentent environ 90 % des ulcères de jambe, les autres étant d'origine artérielle, mixte (veineuse et artérielle), ou autre. Son emploi chez les brûlés n'est pas documenté.

Fabriqué par Organogenesis Inc. aux États-Unis et distribué par Novartis Pharma Canada inc. (Novartis), Apligraf MC a été classé comme instrument médical et homologué par Santé Canada en avril 1997 pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Santé Canada a imposé une étude d'innocuité après la mise en marché ainsi que la mise sur pied d'un programme de préceptorat pour que seuls des utilisateurs certifiés puissent se procurer et utiliser le produit.

Novartis s'est conformé à ces exigences tout en offrant gracieusement aux utilisateurs certifiés ce produit valant 950 $ l'unité. Novartis déposait en mai 1997 une demande auprès du Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec pour faire figurer Apligraf MC sur la liste des médicaments d'exception ou faire reconnaître les patients traités avec Apligraf MC comme patients d'exception.

Au cours de 1998, le Conseil consultatif de pharmacologie du Ministère de la Santé et des Services sociaux a considéré que l'examen de ce produit n'était pas de son ressort. L'absence de mécanismes traditionnels d'évaluation de produits issus de la bio-ingénierie, dont les définitions puisent à la fois dans celles des médicaments, des instruments médicaux, des produits biologiques ou des fournitures, contribue à créer une ambiguïté administrative.

N'obtenant pas de réponse à sa demande, Novartis a cessé à cette époque de fournir le produit à titre gracieux, ce qui incita des utilisateurs certifiés à faire une demande de budget spécifique auprès du Ministère de la Santé et des Services sociaux. Cette demande visait à obtenir les sommes nécessaires à l'achat d'environ 60 à 70 unités d'Apligraf MC, soit une quantité suffisante pour traiter des patients pendant un an, dans l'attente d'une prise de position du Ministère et de la Régie de l'assurance-maladie sur les modalités de remboursement du produit.

Le Ministère transmettait le dossier au *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* (*CÉTS*) en juillet 1998 pour connaître son avis sur les conditions optimales d'utilisation d'Apligraf MC dans le traitement des ulcères de jambe veineux, les coûts globaux qui résulteraient de cette utilisation au Québec, et le rapport coût-efficacité de ce produit en regard du traitement habituel. Il invitait également le *CÉTS* à brosser un tableau des produits semblables qui atteindraient le marché dans un avenir prévisible.

Dans sa réponse préliminaire en septembre 1998, le *CÉTS* reconnaissait l'information disponible suffisante quant à l'efficacité et à l'innocuité d'Apligraf MC, mais n'était pas toutefois en mesure de se prononcer sur le rapport coût-efficacité ou les coûts globaux imputables à l'utilisation de ce produit.

En octobre 1998, le *CÉTS* recevait du Ministère le mandat de documenter la valeur clinique et économique d'Apligraf MC. Plus précisément, les aspects suivants de l'utilisation d'Apligraf MC devaient être abordés:

Valeur clinique

- une évaluation des avantages cliniques, limites et inconvénients du produit dans le traitement d'ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à la compressothérapie fortement compressive;
- une estimation du nombre d'applications requises pour traiter la population québécoise répondant à l'indication d'ulcère de jambe d'origine veineuse;
- un état des connaissances sur d'autres indications possibles du produit;
- une détermination des conditions d'applicabilité et de réussite du traitement.

Valeur économique

- une analyse coût-efficacité par rapport aux traitements classiques;
- une identification des éléments de coûts qui ont diminués et augmentés avec l'utilisation du produit afin d'informer les professionnels et gestionnaires des substitutions possibles.

Ces différents volets de l'utilisation d'Apligraf MC devaient être documentés en bonne partie à la lumière des résultats d'une étude intrahospitalière découlant de la responsabilité d'évaluation des nouvelles technologies dévolue depuis 1991 aux centres hospitaliers universitaires par la *Loi sur la Santé et les Services sociaux* (L.R.Q. Chap.S-4.2). Le Ministère proposait de défrayer le coût d'achat d'environ 60 à 70 unités d'Apligraf MC de même qu'une partie des frais occasionnés par la cueillette des données.

Au cours de l'automne 1998, la recension des publications sur le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse s'est poursuivie pour préciser la nature des paramètres à considérer dans une étude à caractère à la fois clinique et économique. Des rencontres exploratoires ont eu lieu à la fin de l'année 1998 avec des cliniciens, des représentants de Novartis et d'autres personnes ressources en épidémiologie et en méthodologie en vue de préciser les modalités opérationnelles de l'étude envisagée.

En mai 1999, des chercheurs cliniciens utilisateurs d'Apligraf MC ont examiné une proposition d'étude. Cette étude visait à préciser, chez environ 60 à 70 patients souffrant d'ulcères de jambe veineux réfractaires à la compressothérapie, les modalités d'utilisation d'Apligraf MC incluant les ressources humaines et matérielles requises (Schéma à l'annexe 10). Ils ont conclu en l'impossibilité de réaliser une telle étude dans le cadre du budget octroyé par le Ministère. À cette occasion, ils ont proposé la constitution d'un panel d'experts québécois semblable à celui des experts canadiens (Dolynchuk *et al.*, 1999) en vue de préciser par consensus l'utilisation optimale d'Apligraf MC.

Cette option a été évaluée par la direction du *CÉTS* et jugée difficile à réaliser dans le contexte actuel, d'autant plus que les résultats d'un essai clinique en cours devraient fournir plusieurs des informations manquantes au dossier. En effet, le recrutement des patients pour participer à cet essai multicentrique, pancanadien, comparatif et randomisé, de nature à la fois clinique et économique, devait prendre fin le 31 décembre 1999 (date reportée au 30 avril 2000) et les résultats seraient vraisemblablement connus environ un an plus tard.

Dans l'intervalle, le présent document tente d'estimer le nombre d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec à partir des données épidémiologiques les plus récentes. Les preuves d'efficacité et d'innocuité publiées

sur les traitements actuels ont également été compilées de même que les estimations disponibles sur les coûts. Des modèles sommaires ont été utilisés pour estimer l'ordre de grandeur des coûts prévisibles du recours à Apligraf MC dans un contexte d'utilisation par des médecins certifiés œuvrant en clinique. Enfin, les recommandations sur les modalités d'utilisation d'Apligraf MC débouchent sur une recommandation plus large d'entreprendre ou de poursuivre des représentations visant à faire inclure, dans les dossiers soumis à Santé Canada pour homologation, des données sur les coûts prévisibles de l'utilisation des nouveaux produits thérapeutiques.

2. CUEILLETTE ET ANALYSE DE L'INFORMATION

2.1 Cueillette

La cueillette de l'information a fait appel à des sources diversifiées. La recherche bibliographique a été effectuée dans Medline et PubMed sur Internet au moyen des termes *MeSH* suivants : « *leg ulcer* », « *varicose ulcer* », « *human skin substitute* » or « *human skin equivalent* » or « apligraf » or « (*varicose or leg*) *AND ulcer** ». Ce sont des énoncés plus généraux que de simples descripteurs afin d'extraire plus rapidement les références non encore indexées. Un relevé dans la version informatique de *Current Contents* a également été effectué aux deux semaines. Ce profil est obtenu par les mots clés suivants : « *leg or legs AND* (*ulcer or ulcerated or ulceration or ulcerations or ulcers*) ».

De nombreux sites web de compagnies, d'associations professionnelles ou d'organismes gouvernementaux ont également été visités pour y relever de l'information sur de nouveaux produits, des guides ou des recommandations de pratique, ou encore pour documenter la réglementation régissant ces produits. Voici quelques exemples de ces sites d'Internet: Collaboration Cochrane (organisme international dédié à préparer et à soutenir des revues systématiques d'essais comparatifs de modes d'intervention en santé), *International Society for Technology Assessment in Health Care* (ISTAHC), Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Food and Drug Administration* (FDA), Santé Canada, etc.

Le matériel publicitaire de Novartis sur Apligraf MC et celui de Smith & Nephew sur Profore MC (nécessaire de contention à quatre couches) ont été consultés.

Plusieurs documents non publiés ont été examinés chez Novartis pour compléter l'information soumise au Ministère en 1997 puis au *CÉTS* en août 1998. À titre d'exemples, mentionnons le rapport d'une enquête dans quelques CLSC de la région de Montréal pour préciser le nombre de patients souffrant d'ulcères de jambe et les modes de prise en charge, des extraits du protocole d'un essai clinique présentement en cours sur l'efficacité clinique et des estimations de l'impact économique de l'utilisation d'Apligraf MC dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à la compressothérapie.

Divers autres documents institutionnels ont été utilisés, notamment les extraits relatifs aux soins des ulcères de jambe dans le manuel publié par l'Association des CLSC et des CHSLD du Québec.

Les références pertinentes identifiées dans la bibliographie des ouvrages recueillis ont été relevées pour examen ultérieur, le cas échéant.

Les bases de données MedEcho et APR-DRG ont également été consultées en vue de compléter le tableau du fardeau imposé par les ulcères de jambe d'origine veineuse au système de santé québécois.

Sauf quelques exceptions ajoutées en octobre 2000, les références citées ont été puisées dans les relevés bibliographiques effectués jusqu'en septembre 2000.

2.2 Analyse

Comme celles de la cueillette de l'information, les modalités d'analyse des écrits recensés ont été modulées selon la nature de ces écrits. De façon plus explicite, la compilation des données épidémiologiques a été

essentiellement narrative, sans être chaque fois critique, pour n'illustrer que l'étendue des taux de prévalence et d'incidence. Cette option a pour origine d'une part la grande diversité des études épidémiologiques (échantillonnage, caractéristiques démographiques des populations étudiées, etc.), et d'autre part, les pratiques courantes de tenir pour acquises les données européennes ou australiennes les plus souvent citées et de les transposer directement aux populations nord-américaines, canadiennes et québécoises.

Des analyses critiques publiées notamment par le réseau Cochrane ont été abondamment citées. Ainsi, la méta-analyse sur l'efficacité de la compressothérapie comparée à son absence a servi de point de départ à l'évaluation de l'efficacité de différents traitements. Une méta-analyse portant sur les greffes de peau ou de ses substituts, annoncée par le réseau Cochrane, a été publiée en février 2000. Les énoncés des protocoles d'évaluation et, le cas échéant, des résultats préliminaires ont été intégrés dans les sections appropriées. D'autres protocoles ont également été annoncés ou publiés au cours de l'an 2000 par le réseau Cochrane (débridement, antibiothérapie) et ont été intégrés le cas échéant.

Par ailleurs, l'essai clinique comparatif randomisé servant à démontrer l'efficacité et l'innocuité d'Apligraf MC sera présenté individuellement.

Enfin, l'information relative aux coûts est la plus ténue à l'heure actuelle. En règle générale, l'extrapolation de ces coûts au système québécois de santé n'est pas souvent réalisable et la compilation des données québécoises sur cet aspect demeure partielle.

3. ESTIMATION DE LA PREVALENCE DES ULCERES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE AU QUEBEC

Combien de patients souffrant d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec pourraient bénéficier d'un traitement avec Apligraf MC ? À défaut de données canadiennes ou québécoises sur le sujet, les réponses à cette question dérivent d'approximations puisées dans des publications principalement européennes ou australiennes. Il importe en effet de souligner au départ que les publications d'études originales nord-américaines sur la prévalence et l'incidence des ulcères de jambe sont très peu nombreuses. Il en découle que les valeurs retrouvées pour les États-Unis, le Canada ou le Québec demeurent des estimations transposées d'études effectuées sur d'autres continents (Anick Bérard, Centre d'épidémiologie clinique et d'études communautaires de l'Hôpital Général Juif; Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill, communication personnelle, août 1998; Wienert, 1999).

Les études souvent citées pour documenter l'importance des ulcères de jambe dans divers pays ont été réparties dans les tableaux présentés à l'annexe 1. Ces tableaux regroupent les données sous différents paramètres: prévalence et incidence des ulcères de jambe actifs, incluant ou excluant les ulcères de pied; ulcères actifs uniquement ou comprenant les antécédents; ulcères dans la population générale, la population adulte ou selon l'âge et le sexe; ulcères estimés dans l'ensemble de la population ou ulcères connus des services de santé; répartition anatomique des ulcères de jambe; ratio femmes/hommes; origine des ulcères; maladies concomitantes; pourcentages de rechute et facteurs de risque. Les taux de guérison selon différents traitements sont regroupés à l'annexe 4 et seront présentés à la section 5.

Quel que soit le paramètre considéré, on constate de grandes différences dans les publications citées à l'annexe 1. À titre d'exemple, l'étendue de la prévalence des ulcères de jambe actifs incluant ceux du pied dans la population générale atteint un ordre de grandeur pouvant se situer entre 0,11 et 1,13 % selon différentes régions. Différences réelles, imprécisions diagnostiques ou artéfacts méthodologiques? La dimension méthodologique pourrait devenir secondaire dans le cas présent puisqu'il faudrait d'abord vérifier si la (ou les) population(s) retenue(s) à des fins d'extrapolation à celle du Québec correspond(ent) aux mêmes caractéristiques démographiques. À défaut d'information suffisante pour effectuer ces vérifications, on peut tenter quelques transpositions et choisir un ordre de grandeur plausible pour le Québec.

On parle d'ordre de grandeur, car les écarts entre différentes transpositions sont étendus. Ainsi, on cite encore aux États-Unis des estimations d'il y a une ou deux décennies et on calcule qu'environ 1 % des 5 millions de personnes montrant quelque signe d'insuffisance veineuse chronique souffrent ou souffriront d'un ulcère de jambe d'origine veineuse (Alguire et Mathes, 1997). Selon ces estimations, on peut calculer que la population canadienne, se chiffrant à environ 10 % de celle des États-Unis, compterait 50 000 cas d'insuffisance veineuse dont 1 %, soit 5 000 cas éventuels d'ulcères de jambe, et si 25 % se retrouvent au Québec, on y dénombrerait 1 250 cas éventuels d'ulcères de jambe.

D'autres auteurs estiment qu'au Canada, les ulcères chroniques d'origine veineuse touchent plus de 1 % de la population (Jack, 1997, citant Kunimoto, 1994). Par cette façon de calculer, 300 000 personnes seraient touchées au Canada

par les ulcères de jambe (pas nécessairement toutes en même temps) et 75 000 de ces personnes seraient au Québec. On constate les écarts extrêmes que peuvent générer ces transpositions d'ordre macroscopique.

En poursuivant le relevé d'articles d'ordre général, on note que la survenue de plus de la moitié de ces ulcères pourrait être prévenue par de bonnes habitudes de vie (Margesson, 1996). La prévention des ulcères de jambe ne sera pas élaborée davantage dans le présent document qui porte plus spécifiquement sur l'efficacité connue ou estimée du traitement avec Apligraf MC.

L'âge des personnes souffrant d'ulcères veineux dépasse souvent 60 ans, la prévalence atteignant un sommet à 70 ans (Elder et Greer, 1995). La prévalence d'antécédents d'ulcères de jambe au Royaume-Uni chez les personnes de plus de 65 ans se chiffre à 3,6 %. Seulement 20 à 25 % des ulcères seraient « actifs » en même temps (Bandolier, 1998).

Les ulcères veineux représentent environ 90 % des ulcères de jambe, les autres étant d'origine artérielle, mixte (veineuse et artérielle) ou autre. L'ulcère veineux se situe le plus souvent au-dessus de la malléole et peut s'étendre considérablement (Grey et Harding, 1998). La peau environnante peut présenter une pigmentation et développer un eczéma variqueux ou une lipodermatosclérose. Dans les cas graves, la jambe peut prendre l'apparence typique d'une « bouteille de champagne renversée ».

Les ulcères veineux sont chroniques, pouvant durer des décennies : d'après les suivis de patients, près de 50 % des ulcères persistent de sept à neuf mois, entre 8 et 34 % peuvent durer plus de cinq ans. Les ulcères de jambe sont aussi récurrents pour 67 à 75 % des patients (Alguire et Mathes, 1997, citant Callam *et al.*, 1987; Baker *et al.*, 1991).

On peut reprendre les estimations précédentes et supposer qu'au Québec, si 1 % de la population estimée en 1998 était affectée par les ulcères de jambe et 80 % de ces ulcères étaient d'origine veineuse (d'après Jack, 1997), on compterait 7,5 millions x 1 % x 80 % = 60 000 personnes affectées par des ulcères de jambe d'origine veineuse. Si entre 20 et 25 % des ulcères sont "actifs" en même temps (Bandolier, 1998), on pourrait compter environ 13 520 personnes souffrant d'ulcères de jambe « actifs » d'origine veineuse.

Les équipes du réseau Cochrane (Cullum *et al.*, 1999) utilisent une prévalence de 0,15 % (entre 0,1 et 0,2 %, d'après Callam, 1992) pour les ulcères de jambe actifs, se référant aux études souvent citées (Callam *et al.*, 1985; Lees et Lambert, 1992). Cette prévalence se traduit pour le Québec par 7,5 millions x 0,15 % = 11 250 personnes. La prévalence pouvant de fait se situer entre 0,1 et 0,2 % pour l'auteure initiale (Callam, 1992), la plage s'étendrait au Québec entre 7 500 et 15 000 personnes.

En calculant uniquement pour la population québécoise de 65 ans et plus à l'aide des estimations du Royaume-Uni (Bandolier, 1998), on obtient: 941 566 personnes x 3,6 % avec antécédents x 22,5 % d'ulcères actifs en même temps, soit 7 627 personnes âgées de 65 ans ou plus ayant un ulcère de jambe. Si 80 % sont d'origine veineuse, et en supposant un ulcère par personne, on compterait 6 100 personnes atteintes dans ce groupe d'âge.

En simplifiant ces estimations, on pourrait retenir qu'il y aurait au Québec environ 11 000 personnes souffrant d'ulcères de jambe actifs d'origine veineuse et qu'environ la moitié d'entre elles auraient 65 ans ou plus.

Les experts chiffrent à environ 7 000 le nombre de cas d'ulcères de jambe au Québec (Brassard, 1998).

Dans ses travaux publiés en juin 1999, le groupe du Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Studies - VEINES (Kurz *et al.*, 1999) a signalé une grande variation dans la prévalence des ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse, sans toutefois illustrer l'étendue de cette variation. Le groupe retient pour mention les taux suivants: la prévalence des ulcères de jambe chroniques dans la population adulte des pays occidentaux est chiffrée à 0,3 %, celle des ulcères guéris de deux à quatre fois supérieure, et celle des taux combinés, à 1 %. Une prévalence de 0,3 % dans la population adulte de plus de 15 ans au Québec en 1998 (6,1 millions) se traduirait par plus de 18 000 ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse.

Les estimations issues de données internes de Novartis situent entre 5 000 et 10 000 le nombre d'ulcères de jambe au Québec. Des estimations basées sur différentes sources et regroupées à l'annexe 9 situeraient à près de 4 000 le nombre annuel de nouveaux ulcères parmi près de 13 000 ulcères prévalents.

L'écart entre les diverses estimations est certes considérable (de 1 250 à 18 000). Dans l'ensemble, les approximations oscillent entre environ 5 000 et 11 000 pour le Québec. Nous avons retenu pour les modélisations de la section 8.3 environ 8 000 cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec, dont environ 4 000 seraient connus des intervenants à domicile, le reste étant partagé entre les cliniques externes et la pratique de l'autotraitement, sans recours immédiat au système de santé.

4. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIC

Les définitions usuelles reflètent les écoles de pensée sur l'étiologie et la physiopathologie des ulcères de jambe. Il ne s'agira pas ici d'en dresser le bilan. Des ouvrages plus appropriés existent sur le sujet (p. ex. : Negus, 1995; Dormandy, 1997; Kurz *et al.*, 1999). Cette section se limite à citer quelques expressions pour en illustrer les concepts sous-jacents. Seuls deux exemples seront apportés : « stase veineuse » et « ulcère variqueux ».

Des auteurs (Elder et Greer, 1995) rappellent que l'appellation « stase veineuse » laisse entendre une stagnation du sang dans les veines, ce qui devrait entraîner une anoxie tissulaire due au faible débit capillaire, hypothèse généralisée depuis sa formulation par Homans en 1917 (cité par Dormandy, 1997). On relie en effet des mécanismes affaiblis de retour veineux, l'insuffisance veineuse, l'hypertension veineuse, la stase veineuse et l'hypoxie tissulaire à l'ulcère d'origine veineuse. Or, l'apport tissulaire en oxygène dans les cas d'insuffisance veineuse ne serait pas diminué (Stibe *et al.*, 1990).

Encore selon ces auteurs (Elder et Greer, 1995), l'expression « ulcère variqueux » serait impropre. En effet, la distension à elle seule des veines superficielles - les varices - n'entraîne pas obligatoirement la dégradation de la peau, puis l'apparition d'ulcères. Ces distinctions illustrent le chevauchement de terminologies traditionnelles encore courantes qui évoquent directement ou indirectement d'autres hypothèses explicatives.

Dans un exposé succinct, Grey et Harding (1998) décrivent trois principales hypothèses sur la cause des ulcères veineux. La première, hypothèse du manchon de fibrine, a été avancée par Browse et Burnand (1982) et propose qu'une hypertension veineuse peut occasionner une perte de protéines plasmatiques et de globules rouges hors des capillaires. Ceci produirait un manchon de fibrine insoluble autour du capillaire, secondaire à l'inflammation, créant ainsi une entrave à la diffusion d'oxygène démontrée expérimentalement par une baisse de l'oxygénation cutanée. Un traumatisme mineur pourrait, à ce stade, être suffisant pour précipiter l'ulcération.

La deuxième hypothèse propose un piégeage (« *trapping* ») des globules blancs (Coleridge-Smith *et al.*, 1988): une hypertension veineuse occasionnerait l'activation des leucocytes, suivie de l'émission de radicaux libres et d'enzymes protéolytiques, initiant ainsi la destruction des tissus et la formation d'ulcères.

La troisième hypothèse est celle du piège (« *trap* ») (Falanga et Eaglstein, 1993). Elle propose que les facteurs de croissance seraient piégés dans le manchon de fibrine insoluble entourant les capillaires, privant les tissus et la lésion de stimuli trophiques vitaux. Ici encore, comme pour la première hypothèse, un traumatisme mineur pourrait, à ce stade, être suffisant pour précipiter l'ulcération.

D'un point de vue plus général, la physiopathologie des ulcères de jambe d'origine veineuse est décrite de la façon suivante (Aubin et Agache, 1998) : lorsque l'insuffisance veineuse chronique s'accompagne de lipodermatosclérose, elle évolue ultimement vers un ulcère de jambe.

En pratique, les connaissances fondamentales guident la démarche diagnostique qui vise à confirmer l'insuffisance veineuse, en évaluer l'étiologie et en préciser la localisation anatomique ainsi que la gravité (Alguire et Mathes, 1997).

On note un intérêt grandissant pour le diagnostic des ulcères des membres inférieurs, si l'augmentation du nombre de publications reliées à ce sujet peut témoigner de cette tendance. En 1992, on ne relève que trois ou quatre articles sur le sujet dans Medline. Ce nombre a doublé en 1997 puis quintuplé en 1998 dans nos relevés. En outre, les articles s'adressent de plus en plus à la problématique dans son ensemble.

Depuis 1998, des articles d'auteurs publiant à titre individuel (p. ex. : Goldstein *et al.*, 1998; Lautenschlager et Eichman, 1999; Zimmet, 1999) et des travaux d'associations ou d'organismes (p. ex. : Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 1998) abordent spécifiquement le sujet. En effet, le diagnostic des ulcères de jambe a fait l'objet d'un examen approfondi par le SIGN qui a publié ses recommandations en juillet 1998. Il faut aussi noter un effort d'évaluation de l'impact de ces recommandations. À cette fin, un essai comparatif randomisé a été lancé dès juillet 1997 pour comparer l'effet sur le taux de guérison des ulcères de jambe de l'utilisation des recommandations seules et l'effet des recommandations transmises dans le cadre d'une formation structurée. Rejoignant une population de 2,7 millions de personnes dans 16 communautés réparties au hasard entre les recommandations seules et les recommandations véhiculées après formation des intervenants, le projet comprend une période d'observation passive de six mois suivie de 24 mois de mise en pratique des recommandations avec ou sans formation des intervenants. La compilation devait prendre fin en décembre 1999 (Finnie, 1999) et les résultats qui devaient être publiés en juin 2000, ne l'étaient pas encore à la fin de juillet.

Pour documenter ces démarches de systématisation de l'approche diagnostique, les recommandations du SIGN sont reprises ci-dessous. Ainsi, l'évaluation du patient et le processus diagnostic devraient comprendre les étapes suivantes (*traduction libre*):

- « documenter l'état général du patient;
- mesurer l'index de pression cheville-bras (IPCB) avec un appareil Doppler;
- soupçonner une maladie artérielle lorsque l'IPCB est < 0,8 (*Se référer à l'annexe 2 pour d'autres distinctions entre les ulcères veineux et artériels;*)
- mesurer fréquemment la surface de l'ulcère durant le traitement;
- documenter avec précision l'évolution des bordures de l'ulcère;
- décrire le fond de l'ulcère;
- décrire la localisation de l'ulcère;
- décrire la morphologie de l'ulcère afin de faciliter le diagnostic de causes peu communes, par exemple carcinome et tuberculose;
- prescrire une biopsie pour tout ulcère atypique ou qui présente des difficultés de guérison;
- effectuer un prélèvement bactériologique seulement s'il y a des signes cliniques d'infection (p. ex. cellulite);
- effectuer un épidermotest spécifique aux ulcères de jambe chez les patients présentant une dermatite reliée à un ulcère de jambe;
- confier au spécialiste approprié dès le début du traitement les patients présentant les caractéristiques suivantes: diabète; maladie artérielle périphérique (IPCB < 0,8); arthrite rhumatoïde ou vasculite; soupçon de lésions malignes; distribution atypique des ulcères; dermatite de contact ou dermatite rebelle aux stéroïdes topiques; patients pouvant bénéficier d'une chirurgie veineuse; absence de progrès malgré l'application des présentes directives. »

À quelques variantes près, notamment sur l'utilisation d'épidermotests, ces recommandations s'apparentent à celles d'un

groupe consultatif de dermatologues et d'infirmières mis sur pied par Novartis pour préciser les modalités de prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe et les conditions d'utilisation d'Apligraf MC (Dolynchuk *et al.*, 1999).

Soulignons que ces recommandations sont présentées ici à titre illustratif de l'intérêt grandissant que suscite la prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe. Elles ne sauraient être considérées comme des lignes directrices proposées par l'*AÉTMIS*.

Il est du ressort des groupes professionnels concernés d'entériner ou de modifier le cas échéant ces recommandations, notamment sur les points qui soulèvent des questions de la part des cliniciens, tels que la pertinence des biopsies et des cultures bactériennes, à titre d'exemples.

5. TRAITEMENTS

L'ordonnancement des traitements décrits dans cette section est quelque peu arbitraire. Il tente de refléter l'importance relative des pratiques courantes et celle du nombre de publications recensées : la compressothérapie et les traitements chirurgicaux sont en tête de liste, suivis des traitements médicamenteux ou autres. Cet ordonnancement traduit aussi en partie l'importance accordée à Apligraf MC puisque des sections distinctes seront consacrées à ce produit.

Le réseau Cochrane a effectué plusieurs évaluations des différents traitements des ulcères de jambe d'origine veineuse. D'autres protocoles ont été annoncés. Les protocoles annoncés ou les résultats des évaluations seront mentionnés, le cas échéant.

5.1 Bandages avec ou sans compression

Une recension exhaustive des essais comparatifs randomisés, diffusés ou non, a été publiée en septembre 1997 par des membres du réseau Cochrane (Fletcher *et al.*, 1997). Cette recension a été mise à jour au 27 mai 1998 (Cullum *et al.*, 1998) puis révisée à nouveau au 26 mai 1999 (Cullum *et al.*, 1999). Le condensé qui suit en regroupe les principaux éléments.

La revue visait à documenter les preuves d'efficacité de différents bandages ou bas compressifs et celles du rapport coût-efficacité des différents systèmes compressifs. L'évaluation de dispositifs procurant une compression intermittente ou pulsée sera publiée dans une prochaine étude du réseau Cochrane.

En introduction, les auteurs chiffrent la prévalence globale à 0,15 % pour les ulcères de jambe actifs en Grande-Bretagne et en Australie. Ils rappellent que l'étiologie demeure en bonne partie inexpliquée et que le traitement par compression vise à renverser l'augmen-tation de pression hydrostatique associée à l'insuffisance et à l'ulcération veineuses.

Différents pays favorisent différentes méthodes de compression. La botte d'Unna (un bandage imbibé de plâtre semi-rigide) domine aux États-Unis; le Royaume-Uni opte principalement pour des bandages élastiques multicouches ; sur le reste du continent européen ainsi qu'en Australie, la pratique courante fait appel aux bandages peu extensibles.

Les questions spécifiques portaient sur : 1) l'efficacité de la compression à guérir des ulcères veineux; 2) le degré optimal de compression; 3) le type de système compressif le plus efficace; et 4) celui présentant le meilleur rapport coût-efficacité.

La stratégie de recherche a consisté en l'interrogation de 19 bases de données bibliographiques, complétée par le dépouillement manuel de périodiques, de comptes rendus de conférences et des références citées. Les fabricants de bandages et de bas compressifs ainsi que les membres d'un panel consultatif ont été approchés pour obtenir des données non publiées.

La sélection des études recensées pour admissibilité à l'évaluation reposait sur des critères portant sur la nature des études, les participants, les interventions et les issues. Les études regroupant des participants de tous âges souffrant d'ulcère(s) veineux aux jambes, sans égard au lieu de traitement, ont été retenues. La variation des méthodes diagnostiques interdit une définition standardisée. La compression

devait toutefois être explicitement appliquée à des ulcères veineux et non artériels, mixtes ou dus à une vasculite.

Tous les types de bandages ou de bas de contention ont été considérés, notamment les bandages élastiques, les bandages non extensibles, les bandages peu extensibles, les systèmes multicouches, les bandages monocouches et le matériel de contention. Les auteurs notent que ces groupes ne sont pas mutuellement exclusifs et que les comparaisons se compliquent par l'absence de standardisation à la fois de la terminologie et des indicateurs d'efficacité.

Les critères de succès primaires étaient les mesures objectives de guérison : taux de diminution de la surface de l'ulcère, temps de guérison complète et proportion des ulcères guéris durant l'essai. Les critères de succès secondaires regroupaient les coûts, la qualité de vie, la douleur, la fiabilité et l'acceptabilité.

Les études retenues devaient être prospectives, comparatives et randomisées ou des essais cliniques contrôlés recourant à des méthodes quasi randomisées d'assignation. L'absence de mesure objective de l'issue des traitements entraînait le rejet de l'étude. Il n'y a pas eu de restriction à l'égard de la langue, ni du mode de publication.

Les résultats de 22 essais décrivant 24 comparaisons, dont les données apparaissent à l'annexe 11, sont condensés ci-dessous en traduction libre (Cullum *et al.*, 1999):

- Un traitement par compression est plus efficace qu'un traitement sans compression (4/6 essais : taux de guérison à 73 % vs 40 %; détails et intervalles de confiance, etc. à l'annexe 11).
- La forte compression élastique multicouche est plus efficace que le bandage non élastique multicouche (5 essais : 57 % vs 37 %).
- Aucune différence n'a été notée entre les taux de guérison associés au bandage compressif à 4 couches et les autres systèmes multicouches à forte compression (3 essais : 70 % vs 69 %).
- Aucune différence n'a été notée entre le bandage à 4 couches et le bandage non élastique peu extensible (« short stretch ») ou la botte d'Unna (45 % vs 41 %).
- Le bandage à forte compression multicouche s'est montré plus efficace qu'une compression par bandage monocouche (4 essais : 57 % vs 42 %).
- L'usage d'un bas de forte compression en association à un bas 'thrombo' est plus efficace que l'usage d'un bandage peu extensible (1 essai : 84 % vs 52 %).
- Aucune différence n'a été rapportée entre le bas de contention et la botte d'Unna (1 essai : 71 % vs 70 %).
- Il n'y a pas suffisamment de données sur le rapport coût-efficacité des différents régimes thérapeutiques pour proposer un ordonnancement.

De ces résultats, les auteurs tirent les conclusions suivantes :

- Comparée au traitement sans compression, la compression augmente le taux de guérison des ulcères de jambe. De façon plus explicite, les traitements par forte compression se révèlent supérieurs aux traitements par pression faible.
- Une forte compression est plus efficace qu'une faible compression, mais ne doit être utilisée qu'en l'absence de maladie artérielle importante.
- Aucune différence importante n'a pu être démontrée entre les différents types de forte compression, par exemple systèmes multicouches, bandages peu extensibles « *short stretch* » ou botte d'Unna.

Les auteurs terminent en énumérant plusieurs impacts de leurs travaux sur la recherche. Ils soulignent en effet la piètre qualité des recherches sur le traitement des ulcères de jambe. Leurs critiques touchent les points suivants :

- La taille des échantillons est souvent insuffisante pour déceler d'importants effets cliniques.
- Les comparateurs inadéquats entraînent des biais.
- La connaissance actuelle du processus de guérison fait défaut et peut endiguer la capacité d'une étude à déceler des différences significatives entre les vitesses de guérison.
- Les prochaines études devraient tenir compte des éléments suivants:
  - Le recrutement devrait être basé sur le calcul théorique du nombre de sujets : dans la plupart des études le nombre de sujets est trop peu élevé pour déceler une différence statistiquement significative entre les groupes traités. Des études multicentriques pourraient servir à recruter un nombre suffisant de patients. Des études à grande échelle ont été entreprises dans d'autres domaines des soins de santé et malgré les difficultés inhérentes au soin des plaies, rien n'empêche d'effectuer des études multicentriques. La mise sur pied de ces études exige une infrastructure solide en vue d'assurer le soutien et de favoriser une bonne collaboration.
  - Pour mesurer l'issue d'une étude, on doit utiliser une méthode véritablement objective ou exprimer la guérison de l'ulcère à la fois par un pourcentage et par une modification absolue de la taille de l'ulcère.
  - Un seul ulcère par patient doit être sélectionné pour l'étude : les ulcères multiples chez un même patient doivent être exclus de l'analyse, car ces ulcères ne sont pas indépendants, à moins qu'une analyse statistique appropriée n'ait été effectuée pour isoler l'effet de l'intervention, par exemple l'analyse de compatibilité.
  - Les groupes doivent être comparables au point de départ : dans les essais comparatifs randomisés d'effectifs réduits, la randomisation à elle seule n'assure pas la comparabilité. Les sujets doivent être appariés au départ d'après leurs caractéristiques, puis les sujets des deux groupes doivent être randomisés pour le traitement. Ce type de randomisation est particulièrement important lorsque des ulcères d'étiologie mixte sont évalués dans une même étude.
  - Des comparaisons entre les traitements d'ulcères de même nature s'imposent (p. ex. escarres, formation d'épithélium).
  - Une description exhaustive des traitements concomitants (incluant les bandages primaires et secondaires) doit faire partie des rapports d'étude.
  - L'évaluation de l'issue de l'étude doit être faite à l'insu.
  - Une analyse des taux de survie doit être adoptée pour toute étude de guérison d'ulcères.
  - Des études doivent porter sur le mécanisme biologique de guérison des ulcères. Une meilleure compréhension du processus de guérison mènerait à la mesure d'issues validées.
  - L'enregistrement prospectif des études devrait être obligatoire pour prévenir les biais de publication et assurer l'inclusion d'essais non publiés dans les revues systématiques. Les données de recherches primaires devraient aussi être accessibles à ceux qui effectuent des revues systématiques, surtout lorsque les sujets d'un essai ont donné leur consentement écrit en sachant que leur participation accroîtra les connaissances médicales.
  - Des évaluations économiques fondées sur des données à jour devraient être comprises dans les prochains essais.

La publication initiale de 1997 a fait l'objet d'un POEM (Patient-Oriented Evidence that Matters) par un auteur américain qui commente ces travaux et les situe dans le contexte de la pratique des omnipraticiens et des médecins de famille (Adelman, 1997). Les commentaires de l'auteur sont reproduits ci-dessous, car ils dépeignent encore bien l'actualité:

> *« Recommandations pour la pratique clinique.* Cette étude confirme ce que l'on nous enseigne depuis longtemps: la botte d'Unna est un traitement efficace des ulcères de jambe veineux. Il y a d'autres compressothérapies efficaces, mais il reste à savoir quelle est la plus efficace et la moins coûteuse.»[1] *(traduction libre)*

Paradoxalement, si l'énumération de traitements déjà bien connus de compressothérapie figure en tête de liste des « traitements récents », la nouveauté consiste à promouvoir les bonnes pratiques d'exécution de ces traitements (Jack, 1997).

Les données récentes sur les taux de succès de la compressothérapie fortement compressive appliquée de façon standardisée sont encore peu nombreuses. Avec 29 patients au départ, puis un nombre limité à 15 pour le traitement par compressothérapie, une étude menée en Saskatchewan laisse entrevoir des taux de succès avoisinant 75 à 90 % après 10 à 12 semaines (Jack, 1997).

De façon générale, les taux de succès de la compressothérapie se situent entre 30 et 90 %. Bon nombre sont de l'ordre de 30 à 50 % après 12 semaines (se référer à l'annexe A.4.1). La moyenne non pondérée des études évaluées par Cullum *et al.* (1999) du réseau Cochrane chiffre ce taux à 73 % (annexe 11 : comparaison 1).

5.2 Traitements chirurgicaux

Ces traitements comprennent la chirurgie vasculaire et les greffes de peau. L'annexe A.4.2 regroupe les principales publications recensées.

La chirurgie vasculaire consiste à rectifier l'incapacité fonctionnelle des veines superficielles ou profondes due à un blocage ou à des lésions, en vue de rétablir un flux sanguin approprié. Dans l'étude de Scriven *et al.* (1998b), portant sur 25 ulcères (9 reflux combinés et 16 reflux isolés), les taux de succès ont été de 30 et 100 % respectivement selon le type de reflux et de chirurgie. Une revue de résultats de diverses interventions chirurgicales compile des taux de rechutes (après 1 an) de 0 à 22 % (Padberg, 1999).

La chirurgie vasculaire ne semble pas avoir fait l'objet d'études comparatives en regard d'autres traitements. Elle devrait s'intégrer séquentiellement à une prise en charge globale (pluridisciplinaire) du traitement des ulcères de jambe, notamment dans les cas de récidive. Le réseau Cochrane a publié une évaluation des interventions chirurgicales dans les cas d'insuffisance veineuse profonde (Abidia et Hardy, 2000). Aucune étude portant sur des patients souffrant ou ayant souffert d'ulcères veineux dus à une insuffisance veineuse profonde n'a été recensée.

Les autogreffes sont plus utilisées que les allogreffes pour traiter les ulcères de jambe et leur taux de succès évalué par quelques études rétrospectives couplées à des entrevues téléphoniques sont de l'ordre de 82 à 90 %, avec des rechutes évaluées à 20 % (Puonti et

[1] *« Recommendations for clinical practice.* This study confirms what we have been taught for years: An Unna's boot is an effective treatment for venous leg ulcers. Other types of compression are also effective, but which style of compression is more effective or less expensive has not been determined. »

Asko-Seljavaara, 1998; Ruffieux *et al.*, 1997). Les études comparatives avec d'autres traitements d'ulcères de jambe sont rares, le recours aux greffes se situant souvent en aval des traitements de compressothérapie.

Le réseau Cochrane a publié une évaluation des greffes de peau au début de l'an 2000 (Jones et Nelson, 2000). Sept essais comparatifs randomisés sur les greffes de peau dans le traitement d'ulcères de jambe d'origine veineuse ont été identifiés. Dans six des essais, les patients ont aussi reçu une compressothérapie. Deux essais (98 patients) ont évalué des autogreffes de peau mince, trois essais (92 patients) ont évalué des allogreffes produites par culture de kératinocytes, un essai (309 patients) a comparé un substitut de peau humaine (peau artificielle) aux bandages tandis qu'un autre essai (7 patients, 13 ulcères) a comparé une peau artificielle à des allogreffes de peau mince. Les essais comparant la peau artificielle aux bandages ont montré des taux de guérison significativement plus élevés avec la peau artificielle (40% vs 60% à six mois). Les résultats des autres essais étaient insuffisants pour permettre de déterminer si les autres types de greffes de peau favorisent la guérison des ulcères veineux.

Les auteurs concluent qu'il y a peu de preuves sur l'efficacité de la peau artificielle avec l'ajout d'un bandage compressif pour favoriser la guérison d'un ulcère veineux comparé à la compressothérapie seule. De plus amples recherches sont nécessaires afin d'évaluer si d'autres types de greffes peuvent favoriser la guérison des ulcères.

5.3 Substituts de peau humaine

Rappelons qu'Apligraf MC était encore au Canada en juillet 2000 le seul produit homologué pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Son statut réglementaire et les conditions de son utilisation sont repris plus en détail à la section 6. Il existe toutefois d'autres substituts ou équivalents de peau humaine également issus de l'ingénierie tissulaire et pouvant servir au traitement des ulcères de jambe. Ils sont regroupés à l'annexe 3 : Dermagraft MC, Dermagraft-TC MC, Transcyte MC et Integra MC.

Dermagraft MC (fabriqué par Advanced Tissue Sciences Inc.; distribué par Smith & Nephew) renferme des fibroblastes d'épiderme humain prélevés chez des nouveau-nés, cultivés sur un treillis dégradable et cryopréservés (Mansbridge *et al.*, 1998).

Dermagraft-TC MC ou DG-TC MC (fabriqué par Advanced Tissue Sciences Inc.; distribué par Smith & Nephew) est une membrane « silastique » greffée à un treillis de nylon et recouverte de collagène porcin. DG-TC MC est un substitut cutané temporaire : la membrane silastique sert d'épiderme et protège la lésion cutanée sous-jacente (Purdue *et al* , 1997).

Transcyte MC (fabriqué par Advanced Tissue Sciences Inc. ; distribué par Smith & Nephew) renferme des tissus du derme humain (couche basale de l'épiderme), combinés à une couche épidermique synthétique (couche supérieure de l'épiderme). Il est le premier substitut de peau humaine temporaire produit en bio-ingénierie pour le traitement des brûlures à recevoir l'homologation du FDA aux États-Unis.

Integra MC (fabriqué par Chiron / J&J; distribué par Ortho-McNeil) est une matrice de collagène-chondroïtine recouverte d'une membrane « silastique ». Il est greffé sur le lit de la plaie, permettant aux nouveaux vaisseaux et cellules sanguins d'envahir la matrice. La membrane « silastique » est retirée après deux à trois semaines et une greffe de peau ultramince (ou de kératinocytes) est ensuite appliquée (Martin, 1999).

Nous n'avons pas compilé de données publiées sur l'efficacité de ces produits dans le traitement des ulcères de jambe, ni tenté d'obtenir quelque donnée non publiée à ce sujet.

5.4 Traitements médicamenteux

Les médicaments employés pour traiter les ulcères de jambe sont nombreux; un exposé détaillé à leur sujet dépasserait le cadre du présent document. La même remarque s'applique aux pansements médicamenteux. L'annexe A.4.4 sert à illustrer quelques produits ayant fait l'objet d'études répertoriées lors de nos relevés. Plusieurs études comparatives randomisées démontrent l'efficacité de plus d'un traitement médicamenteux. Le réseau Cochrane a annoncé en 1999 un protocole d'évaluation des traitements antibiotiques (The Leg Ulcer Team : South Manchester University, 1999), de l'administration de zinc par voie orale (Wilkinson et Hawke, 1999) et des agents topiques visant à soulager la douleur due aux ulcères de jambe (Briggs et Nelson, 2000). Les résultats des deux dernières évaluations ont été publiés récemment.

Des six essais comparatifs randomisés correspondant aux critères de sélection stricts du réseau Cochrane, Wilkinson et Hawke (2000) concluent que, de façon générale, l'administration orale du sulfate de zinc ne semble pas favoriser la guérison des ulcères de jambe artériels ou veineux, bien qu'elle pourrait être bénéfique aux patients souffrant d'ulcères veineux et dont la teneur sérique en zinc est faible au début du traitement. Des recherches plus poussées devraient documenter davantage ce dossier.

Bien qu'aucun essai n'ait porté sur des interventions visant à soulager la douleur soutenue que causent les ulcères de jambe, trois études ont comparé un mélange eutectique d'anesthésique local (*Eutectic mixture of local anaesthetic* : EMLA) à un placebo, pour le soulagement de la douleur lors du débridement. Les auteurs (Briggs et Nelson, 2000) concluent que bien que la crème EMLA puisse procurer un soulagement lors du débridement, son effet sur la guérison et sur l'incidence des démangeaisons et des brûlements n'est pas élucidé. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour répondre à ces questions, ainsi qu'à celles du traitement de la douleur soutenue reliée aux ulcères de jambe et de l'effet bénéfique ou délétère du débridement.

Regranex MC (becaplermin, un gel topique refermant un facteur de croissance extrait de plaquettes recombinées : « platelet derived growth factors - PDGF ») s'est révélé efficace dans le traitement des ulcères diabétiques. Il a été homologué par le FDA au début de 1998 (FDA News and Product Notes, 1998) et plus récemment au Canada. Ce produit coûte environ 500 $ le tube et il faut compter près de trois tubes par guérison, soit environ 1 500 $.

Même si le cas de Regranex MC demeure périphérique au traitement des ulcères de jambe, il est intéressant de noter que son distributeur, Janssen-Ortho Inc., a d'abord essuyé un refus à sa demande d'inscrire Regranex MC sur la liste des médicaments remboursés par la RAMQ. Ce produit a par la suite été inscrit sur la liste des médicaments d'exception et les conditions d'admissibilité au remboursement sont très strictes.

La pentoxifylline est un vasodilatateur qui a des effets fibrinolytiques et agit sur le comportement des leucocytes. Elle peut contribuer au traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Une étude prospective, comparative et randomisée en double insu a porté sur le traitement par pentoxifylline des ulcères de jambe d'origine veineuse (Colgan *et al.*, 1990). L'analyse a chiffré la proportion des

ulcères guéris à six mois à 64 % dans le groupe traité par 400 mg de pentoxifylline (3 fois par jour), et à 34 % dans le groupe traité avec un placebo, ce qui est significatif (RC = 1,81, 95 % IC 1,20 – 2,71). Les auteurs concluent que la pentoxifylline, combinée à la compressothérapie, favorise la guérison des ulcères de jambe d'origine veineuse. Il serait aussi intéressant d'explorer plus à fond les mécanismes actifs de ce médicament et de déterminer son potentiel de réduction du taux de récurrence, par son administration en faibles doses après la guérison (Dormandy, 1995).

Deux autres études de même nature ont été publiées, l'une confirmant ces résultats, l'autre n'obtenant pas de différence significative.

Dans la première (Falanga *et al.*, 1999), les patients ont été randomisés en trois groupes. Deux groupes ont été traités par pentoxifylline, administrée trois fois par jour en doses de 400 mg ou de 800 mg et le troisième avec un placebo. La fermeture complète de la plaie est survenue au moins quatre semaines plus tôt chez la majorité des patients traités par pentoxifylline que chez ceux ayant reçu un placebo (p = 0,043, test de Wilcoxon). La dose plus élevée de pentoxifylline (800 mg, trois fois par jour) s'est révélée plus efficace que la plus faible. Les auteurs concluent que la pentoxifylline accélère la guérison des ulcères de jambe.

Dans la seconde étude (Dale *et al.*, 1999), les patients ont reçu soit une dose de 400 mg de pentoxifylline (3 fois par jour), soit un placebo. La fermeture complète de la plaie est survenue chez 64 % des patients traités par pentoxifylline et chez 53 % des témoins (p > 0,05).

5.5 Oxygénothérapie hyperbare

L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) consiste à exposer un sujet à entre 1,5 et 3 atmosphères d'oxygène pur dans un caisson conçu à cette fin. Elle peut servir d'adjuvant au traitement des ulcères de jambe. Quelques études ont démontré l'efficacité de l'OHB à favoriser la réduction de la taille d'ulcères de jambe veineux.

La principale étude est résumée à la fin du tableau de l'annexe A.4.5 (Hammarlund et Sundberg, 1994). Ce tableau est tiré d'un rapport d'évaluation de l'oxygénothérapie hyperbare (*CÉTS*, 2000). Cette étude, randomisée en double insu chez des malades présentant des ulcères de jambe chroniques, a montré une diminution de 36 % de la taille des ulcères après six semaines chez des sujets ayant reçu de l'OHB en ajout au traitement habituel. À l'opposé, la taille des ulcères témoins traités uniquement de la façon prescrite (bas de contention, etc.), n'a diminué que de 3 %.

Dans l'ensemble, les études n'incluent pas la compressothérapie au rang des comparateurs, ce qui rend difficile la conciliation des données sur l'OHB avec celles du traitement généralement préconisé de nos jours, soit la compressothérapie fortement compressive.

5.6 Traitements aux ultrasons et aux lasers

Encore d'usage restreint, ces traitements demeurent en bonne partie expérimentaux, comme en témoignent les études citées aux annexes A.4.6, A.4.7 et A.4.8. Il n'y a pas d'indice laissant entrevoir une généralisation de leur implantation à moyen terme.

Le réseau Cochrane a annoncé un protocole d'évaluation des traitements aux ultrasons (Flemming *et al.*, 1999) et des traitements aux lasers (Flemming et Cullum, 1999a).

L'usage thérapeutique des ultrasons remonte à près de 50 ans (Peschen *et al.*, 1997, citant Hill, 1982). Plusieurs expériences avec les ultrasons ont démontré que son application au traitement des lésions cutanées est plus propice à la guérison en faibles doses qu'en fortes doses (Peschen *et al.*, 1997, citant Ernst, 1995). Pour le traitement adjuvant au traitement conventionnel, des ultrasons à basse fréquence (30 kHz) peuvent être utilisés. Dans des conditions adéquates d'utilisation, les ultrasons sont sécuritaires et faciles à opérer (Peschen *et al.*, 1997, citant Dyson, 1990).

Différents types de lasers servent à des fins médicales: lasers cristallins, lasers semi-conducteurs, lasers liquides et lasers aux gaz. Les lasers aux gaz, tels que néon-hélium (NeHe) et gallium-arseniure (GaAS), sont les principaux types de lasers sur le marché et leur utilisation vise à guérir les lésions cutanées par biostimulation.

Le laser NeHe a été le premier laser mis en marché et son effet bénéfique a été décrit pour les lésions cutanées et en médecine dentaire (Flemming et Cullum, 1999a, citant Swedish Laser-Medical Society, 1998). Le laser NeHe a l'avantage d'émettre une lumière rouge visible qui engendre un réflexe de clignotement des yeux, offrant une protection contre tout effet délétère.

Le laser GaAS a surtout été utilisé dans le traitement de la douleur et de l'inflammation. De tous les lasers conventionnels à usage thérapeutique, c'est le GaAS qui pénètre le plus profondément les tissus. C'est pourquoi on suggère qu'il est moins adéquat pour le traitement des lésions cutanées. Les doses sont moindres avec le GaAS qu'avec le NeHe, mais il a le désavantage d'émettre une lumière invisible, nécessitant ainsi le port d'équipement protecteur pour les yeux (Flemming et Cullum, 1999a, citant Swedish Laser-Medical Society, 1998).

L'intensité d'irradiation du traitement au laser (ou photons) à faible énergie est si faible qu'on a proposé que ses effets biologiques sont directement liés à la radiation plutôt qu'à la chaleur qui en résulte. L'énergie que livre habituellement ce traitement se situe à moins de 10 J/cm^2, ses lasers opérant à une puissance de 50 mW ou moins. Selon l'hypothèse courante, lorsque les cellules d'une lésion sont exposées à l'énergie des photons produite par le laser à faible énergie, la guérison serait accélérée par la prolifération ou la migration cellulaire (Flemming et Cullum, 1999a, citant Basford, 1989).

Les résultats de l'évaluation des traitements aux lasers à faible énergie ont été publiés récemment (Flemming et Cullum, 2000). Des quatre essais étudiés, une seule étude suggère qu'une combinaison du laser et de la lumière infrarouge peut promouvoir la guérison des ulcères de jambe veineux, mais de plus amples recherches sont nécessaires.

D'autres traitements font l'objet de protocoles mis sur pied par le réseau Cochrane et les résultats devraient être publiés dans un avenir prévisible : les pansements (Palfreyman *et al.*, 1999) et la stimulation électrique (Flemming et Cullum, 1999b).

6. APLIGRAF MC

6.1 Statut réglementaire

Apligraf MC est un substitut de peau humaine constitué de cellules du derme (des fibroblastes humains maintenus dans un treillis de collagène bovin) et de cellules de l'épiderme (des kératinocytes humains formant une couche cornée). Apligraf MC est indiqué au Canada dans le traitement des pertes de substance partielles ou entières du revêtement cutané imputables à un ulcère d'origine veineuse.

Fabriqué par Organogenesis Inc. aux États-Unis, distribué par Novartis Pharma Canada inc. et homologué en avril 1997 par Santé Canada, ce produit est défini et classé selon l'article 36 du Règlement sur les instruments médicaux de la Loi des aliments et drogues.

En pratique, les modalités d'examen du dossier Apligraf MC par Santé Canada sont la résultante d'une fusion entre les critères d'évaluation des demandes d'homologation applicables aux instruments médicaux de classe IV (risques élevés pour le patient) et les critères applicables aux produits biologiques quant à la fabrication, au transport, à la date de péremption, etc. (renseignements fournis par le Dr Fred Lapner, responsable du dossier Apligraf MC à Santé Canada - Programme des Produits Thérapeutiques, communication téléphonique, juillet 1999).

La procédure d'examen des demandes d'homologation pour des produits similaires ne semble pas encore arrêtée et les demandes seraient traitées au cas par cas, la réglementation applicable aux « produits biologiques » étant adaptée à chacun, puisqu'ils sont parfois classés comme « instruments ».

Santé Canada a imposé une étude après la mise en marché du produit pour en étayer l'innocuité. Les résultats de 308 patients confirment les données antérieures sur l'innocuité du produit (documents de Novartis transmis au *CÉTS*, août 1998; la mise à jour de cette étude n'était pas disponible en juin 2000 aux fins du présent document).

6.2 Certification des utilisateurs

À l'instar de l'organisme américain Food and Drug Administration (FDA) qui exige une formation et un encadrement des usagers de certains produits tels que Integra MC, un analogue dermique (Phillips, 1998), Santé Canada a convenu avec Novartis d'un plan de formation des utilisateurs.

Ce plan prévoit un nombre limité d'utilisateurs. Pour être en mesure de commander Apligraf MC, un médecin doit avoir participé à une session d'information de trois heures comprenant une démonstration pratique. Les 47 médecins québécois agréés à ce jour sont en majorité des dermatologues, rattachés à des unités ou à des centres de traitement des plaies.

L'augmentation des médecins agréés ne devrait pas être supérieure à 10 % au total pour les prochaines années en ce qui a trait aux ulcères de jambe d'origine veineuse. Il n'y a pas eu de certification de nouveaux utilisateurs en 1999.

Pour d'autres indications prévues (par exemple, grands brûlés), les demandes d'homologation ne sauraient être enclenchées au Canada avant trois à cinq ans (d'après Novartis, février 1999). L'indication pour les ulcères diabétiques a cependant été homologuée en août 2000.

En revanche, le comité aviseur du FDA a recommandé au début de mai 2000

l'approbation d'Apligraf MC pour le traitement des ulcères diabétiques (Business Wire, 2000). Cette recommandation favorable a mené à l'homolo-gation pour cette indication aux États-Unis le 21 juin 2000.

6.3 Monographies canadienne et américaine

Le message promotionnel de Novartis prône une utilisation rationnelle d'Apligraf MC, uniquement dans les cas d'ulcères veineux réfractaires à la compressothérapie. Ce message trouve son fondement dans la monographie américaine, car les indications de la monographie canadienne demeurent un énoncé général sur l'origine veineuse de l'ulcère à traiter. Les textes reproduits ci-dessous mettent en évidence ces différences.

Monographie canadienne approuvée en avril 1997:

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES

APLIGRAF est indiqué dans le traitement des pertes de substance partielles ou entières du revêtement cutané imputables à un ulcère d'origine veineuse.

CONTRE-INDICATIONS

APLIGRAF est contre-indiqué en présence d'une dermatite grave. APLIGRAF ne doit pas être appliqué sur un os, un tendon ou une capsule à nu, ni sur une plaie présentant une infection franche. Le cas échéant, on doit corriger les problèmes sous-jacents avant d'envisager l'emploi d'APLIGRAF.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors de l'essai clinique comparatif mené chez des sujets présentant un ulcère d'origine veineuse, les infections (toutes causes confondues) ont été plus fréquentes chez les 161 patients ayant reçu APLIGRAF que chez les 136 témoins ayant fait l'objet du traitement courant (compressions multicouches). Cependant, on n'a pas noté de différences significatives entre les deux groupes quant à la fréquence des infections liées ou possiblement liées au traitement. Les diagnostics d'infection étaient fondés sur des signes cliniques et n'ont pas été confirmés par une mise en culture.

Aucune différence n'est apparue quant à l'incidence et à la gravité de quelque autre réaction indésirable entre le groupe traité par APLIGRAF et les sujets témoins.

On pourrait présumer en théorie qu'une utilisation immédiate et généralisée d'Apligraf MC entraînerait des coûts certes élevés. L'utilisation préconisée d'Apligraf MC au Canada par Novartis correspond davantage aux indications de la monographie américaine approuvée par le FDA en mai 1998.

Monographie américaine approuvée en mai 1998 (*traduction libre*)

INDICATIONS ET EMPLOIS CLINIQUES

Apligraf est indiqué pour utilisation avec une compressothérapie reconnue dans le traitement des ulcères cutanés partiels ou totaux, non infectés, imputables à une insuffisance veineuse, d'une durée supérieure à un mois et qui n'ont pas réagi convenablement au traitement conventionnel des ulcères.[1]

CONTRE-INDICATIONS

- Apligraf est contre-indiqué pour les ulcères présentant une infection franche.
- Apligraf est contre-indiqué chez les patients reconnus allergiques au collagène bovin.
- Apligraf est contre-indiqué chez les patients reconnus hypersensibles aux

[1] [Apligraf is indicated for use with standard therapeutic compression for the treatment of non-infected partial and full-thickness skin ulcers due to venous insufficiency of greater than 1 month duration and which have not adequately responded to conventional ulcer therapy.]

composantes d'agarose dans le contenant d'Apligraf.[1]

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On a signalé 1 infection menaçante pour la vie et 3 infections graves dans le groupe Apligraf et aucune dans le groupe témoin. De ces quatre cas, on considère que 2 infections graves sont reliées au traitement, malgré le fait que l'une d'entre elles soit survenue un mois après la dernière application d'Apligraf, et que l'autre se soit manifestée après application sur une plaie déjà infectée par *Pseudomonas*.[2]

Deux caractéristiques d'utilisation d'Apligraf MC pour le traitement des ulcères veineux sont clairement stipulées dans les indications américaines: durée supérieure à un mois et ulcère réfractaire à la compressothérapie.

Notons également une différence dans les contre-indications : la monographie canadienne est plus explicite sur la correction des problèmes sous-jacents avant d'envisager l'emploi d'Apligraf MC.

Le statut réglementaire d'Apligraf MC a évolué avec l'homologation d'Apligraf MC pour le traitement d'ulcères diabétiques accordée aux États-Unis en juin 2000, et au Canada, en août 2000.

6.4 Études avec Apligraf MC

Les études résumées ci-dessous comprennent l'étude pivot (Falanga *et al.*, 1998) qui demeure le fondement de la démonstration de l'efficacité et de l'innocuité d'Apligraf MC. Elles comprennent aussi d'autres études visant à démontrer ou à explorer différentes conditions d'utilisation optimale d'Apligraf MC, notamment l'utilisation de la planimétrie aux fins pronostiques du caractère réfractaire d'un ulcère veineux à un traitement approprié de compressothérapie.

L'étude pivot était une étude comparative randomisée (Falanga *et al.*, 1998) visant à évaluer l'innocuité, l'efficacité et le comportement immunologique d'un équivalent allogène de peau humaine obtenu par culture tissulaire pour le traitement des ulcères veineux.

Les caractéristiques démographiques et cliniques, notamment la durée des ulcères se situant entre moins de six mois et plus de deux ans, des patients recrutés pour cette étude étaient semblables dans les deux groupes (129 témoins et 149 patients traités avec Apligraf MC). Les critères d'admissibilité à l'étude sont regroupés dans le tableau 1 alors que le tableau 2 en résume les résultats.

---

[1] [Apligraf is contraindicated for use on clinically infected wounds.
Apligraf is contraindicated in patients with known allergies to bovine collagen.
Apligraf is contraindicated in patients with a known hyper-sensitivity to the components of the Apligraf agarose shipping medium.]

[2] [There were 1 life-threatening and 3 severe infections reported in the Apligraf group and none in the control arm. Of the four events, two severe infections were considered related to treatment, however, one occurred one month after the last application of Apligraf and the other occurred following application on a pre-existing *Pseudomonas* infection.]

Tableau 1 : Critères d'admissibilité à l'étude pivot

(Extraits de Falanga *et al.*, 1998)

INCLUSION	EXCLUSION
Insuffisance veineuse définie par 1. la présence de signes et de symptômes cliniques d'ulcération veineuse (tels hyperpigmentation des tissus cutanés périphériques, varices et lipodermatosclérose; 2. l'absence d'insuffisance artérielle importante (déterminée par l'index cheville-bras >0,65) et 3. une insuffisance veineuse révélée par aéropléthysmographie ou photopléthysmographie, avec un temps de remplissement veineux de moins de 20 secondes. Autres critères: absence de cellulite et d'exsudation révélatrices de forte contamination bactérienne et absence d'escarre ou de tissus nécrotiques apparents qui pourraient faire obstacle à la prise de la greffe et à la guérison.	Signes cliniques de cellulite, vasculite ou de maladie du collagène vasculaire, grossesse ou allaitement, diabète sucré non maîtrisé, et autres conditions cliniques importantes qui pourraient nuire à la guérison des plaies, incluant les maladies rénales, hépatiques, hématologiques, neurologiques ou immunologiques. Les patients ayant reçu des corticostéroïdes, des agents immunosuppresseurs, une radiothérapie ou une chimiothérapie un mois avant le début de l'étude ont aussi été exclus.

Tableau 2 : Temps de fermeture d'une plaie

(Extraits de Falanga *et al.*, 1998)

	SPH* (1)	Témoins (2)	Δ (2) - (1)
Temps de fermeture selon les ulcères (jours):			
ulcères de plus de 6 mois	92	190	98
ulcères de moins de 6 mois	46	89	43
stade III - ulcères ayant atteint le muscle	83	183	100
stade II - ulcères superficiels	57	98	41
ulcères de grande taille (> 1000 mm^2)	181	231	50
ulcères de petite taille (< 1000 mm^2)	56	98	42
Temps de fermeture de la plaie à 50 % en jours (étendue)	23 (3-185)	29 (3-232)	6
Temps de fermeture de la plaie à 75 % en jours (étendue)	30 (3-189)	50 (4-232)	20
Temps de fermeture de la plaie à 100 % en jours (étendue)	**61 (9-233)**	**181 (10-232)**	**121**
Nombre (%) de patients dont la plaie s'est refermée à 100 % dans les 6 mois suivant le traitement	92/146 (63,0)	63/129 (48,8)	(14,2)
Nombre moyen d'applications de SPH / patient	3,34		
Récurrence des lésions	11/92 (12 %)	10/63 (15,9 %)	(3,9 %)

* Substitut de peau humaine. À noter que l'appellation « équivalent » de peau humaine a évolué dans les publications et la documentation de Novartis vers celle de « substitut » de peau humaine au cours de 1998.

Le temps de fermeture de la plaie est plus rapide avec Apligraf MC : 61 vs 181 jours. Quant au nombre moyen d'unités Apligraf MC par patient, il était de 3,34 au cours de cette étude. Des observations cliniques plus récentes permettraient d'obtenir des résultats similaires avec une seule application (Michael Sabolinski, Organogenesis Inc., Canton, Mass.; observations personnelles transmises à Novartis, 1999). Ces observations auront un impact important sur les modélisations des coûts dont il est fait état dans les sections 7 et 8.

Dans une autre étude (Sabolinski *et al.*, 1999a), des ulcères de plus d'un an ont été traités soit par compressothérapie seule (48 sujets), soit par compressothérapie et Apligraf MC (74 sujets). Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient semblables. Les critères d'inclusion et d'exclusion sont ceux de l'étude précédente (Falanga *et al.*, 1998). Le pourcentage de guérison après six mois a été plus élevé chez les patients traités avec Apligraf MC que chez les témoins (47 % vs 19 %; $p = 0,002$) et le temps médian de guérison complète a été plus court (181 jours vs absence de fermeture; $p = 0,0038$).

Rappelons que les indications de la monographie américaine (section 6.3), reprises par le distributeur canadien Novartis dans ses recommandations aux médecins certifiés, réservent Apligraf MC aux ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à la compressothérapie.

La possibilité de reconnaître précocement le caractère réfractaire d'un ulcère serait un atout. Quelques études ont abordé cette question. Ainsi, après quatre semaines de traitement, le taux initial de guérison serait prédictif d'une guérison complète à 24 semaines (Sabolinski et Falanga, 1999b). Cette conclusion a été formulée après une étude prospective effectuée dans 15 centres chez 136 patients souffrant d'ulcères veineux. Le taux de guérison des ulcères a été calculé par planimétrie informatisée : au départ, à chacune des huit semaines subséquentes, puis aux semaines 12 et 24. Le taux initial moyen de guérison, respectivement chez ceux qui guérissaient et chez ceux qui ne guérissaient pas, exprimé en cm/sem (écart type), a été de 0,1206 (0,0196) et 0,0542 (0,0133). Chez les 71 patients dont la guérison n'a pas été complète en six mois, le taux de guérison à quatre semaines s'est démarqué statistiquement du taux observé chez les 65 patients dont la guérison a été complète durant cette période.

Dans une autre étude multicentrique portant sur une cohorte de 104 patients (Kantor et Margolis, 2000), le pourcentage de diminution de la surface de l'ulcère, et non le taux de guérison, permettait au cours des quatre premières semaines de prédire ($p < 0,05$) quels ulcères seraient guéris à 24 semaines (68,2 %) et ceux qui ne le seraient pas (74,7 %).

Rappelons l'intérêt suscité par la planimétrie : l'identification rapide dès la 4e semaine des patients vraisemblablement réfractaires à la compressothérapie peut enclencher une remise en question du traitement en cours. Chirurgie vasculaire pour corriger l'incapacité veineuse sous-jacente, autogreffes ou allogreffes de peau, ou le recours à Apligraf MC, font partie des compléments ou des solutions de rechange à la compressothérapie.

La validité pronostique de la planimétrie sera étayée davantage par les résultats d'un essai clinique visant plusieurs objectifs et pour lequel le recrutement des patients a pris fin le 30 avril 2000 (étude APL-CDN-02 de Novartis).

Cet essai comparatif randomisé, multicentrique et pancanadien, vise essentiellement à reproduire les conditions les plus réalistes d'utilisation d'Apligraf MC, fondées sur les

données d'efficacité recueillies depuis l'essai pivot (Falanga *et al.*, 1998). Ce nouvel essai comprend explicitement un volet clinique et un volet économique. La comparaison entre les temps de guérison et les coûts après compressothérapie seule et compressothérapie avec Apligraf[MC] dans les cas jugés réfractaires après quatre semaines par planimétrie devrait procurer des résultats probants, dans un sens ou dans l'autre, du bien-fondé des modélisations actuelles favorisant Apligraf[MC]. Les objectifs primaires et secondaires de cet essai ont été obtenus de Novartis et sont reproduits à l'annexe 6. Les résultats devraient être connus à l'été 2001.

Au sujet de la planimétrie, dont les méthodes courantes informatisées ou manuelles sont résumées à l'annexe 7, il serait possible d'offrir à peu de frais aux cliniques de plaies du Québec un service de planimétrie pour le pronostic du caractère réfractaire des ulcères de jambe veineux (M. Pierre Gauthier, ingénieur biomédical de l'Hôpital du Sacré-Cœur, communication personnelle, juin 1999).

Les sections suivantes font état des publications recensées et des données recueillies sur le coût des ulcères de jambe.

7. ESTIMATION DU COUT DES SOINS DES ULCERES DE JAMBE

Autant les données épidémiologiques nord-américaines, canadiennes ou québécoises sur les ulcères de jambe sont des approximations transposées de données européennes ou australiennes (se référer à la section 3), autant les estimations des coûts imputables à ces ulcères demeurent des transpositions fragmentaires. Quelques études européennes font état de coûts globaux des ulcères de jambe (annexe A.5.1). Aucune publication nord-américaine n'est suffisamment explicite à ce jour pour figurer sur cette liste.

Des estimations du coût global des maladies veineuses de jambe ont été comparées dans cinq pays d'Europe et sont présentées dans le tableau 3 (Laing, 1992). Les compilations ont porté sur les coûts d'hospitalisation et des prises en charge en cliniques externes, les soins infirmiers en service communautaires, les coûts des consultations médicales, des médicaments d'ordonnance et des fournitures de compressothérapie.

Les données suivantes présentées pour chaque pays expriment le coût imputable aux maladies veineuses de jambe, suivi du pourcentage que représente ce coût pour l'ensemble des dépenses de soins de santé pour ce pays.

Tableau 3 : Coûts imputables aux maladies veineuses des jambes (Europe)

PAYS*	COÛTS	POURCENTAGE (%) DES DÉPENSES DE SOINS DE SANTÉ
Royaume-Uni	294 £	2,0
France	7834 FF	1,9
Allemagne de l'ouest	1426 DM	1,5
Italie	1638 LIT	1,0
Espagne	1724 PTA	1,0

*(géographie de 1989 et monnaie de 1992)

Dans ces cinq pays européens, le pourcentage des dépenses de soins de santé passe du simple au double. Sauf pour le Royaume-Uni où les compilations seraient plus exhaustives et plus spécifiques, l'ordre de grandeur des dépenses rejoint un bon nombre d'estimations relatives aux ulcères de jambe d'origine veineuse. Certaines d'entre elles doublent celle qui est présentée ici pour l'ensemble des maladies veineuses de jambe.

Aux États-Unis, les estimations globales sont rares et peu documentées. On trouve plutôt des estimations dérivées d'essais cliniques distinguant les ulcères qui guérissent de ceux qui perdurent.

Le coût médical direct a été estimé entre 600 et 2 000 $ US par ulcère (Bonadeo *et al.*, 1992). Par contre, un ulcère non guéri après 12 semaines peut engendrer des coûts médicaux directs atteignant 10 000 $ US en valeur monétaire de 1987 (Blair *et al.*, 1988).

L'équivalence entre les systèmes européens et québécois de gestion des données en ce qui a trait aux ulcères de jambe n'est pas établie et la transposition des coûts publiés ne saurait être réalisée sans validation. Les regroupements de l'annexe 5 illustrent différentes composantes des coûts et leur étendue. La répartition des coûts selon différentes interventions (soins à domicile, centres spécialisés, clinique externe, hospitalisations, etc.) pourrait permettre une

esquisse des compilations à effectuer pour être en mesure de brosser le tableau de ces coûts pour le système québécois de santé.

Trois publications seront décrites plus en détail pour préciser certaines des dimensions étudiées à l'heure actuelle, depuis l'éveil récent d'un intérêt de recherche sur ces sujets au cours des dernières années. La tendance actuelle vise non seulement à définir une meilleure ventilation des coûts, mais aussi à instaurer des programmes d'assurance-qualité encadrant le processus de prise en charge des ulcères de jambe.

En Suède, 345 patients du secteur public ont été retenus à des fins d'analyses économiques dans le cadre d'une étude épidémiologique. La répartition de ces patients selon le type de services utilisés ainsi que le pourcentage des coûts hebdomadaires par patient et des coûts annuels pour la région étudiée (Linköping et ses environs) sont présentés dans le tableau 4 (Faresjö *et al.*, 1997).

Tableau 4 : Répartition (%) des coûts directs de traitement des ulcères de jambe
(Extraits de Faresjö *et al.*, 1997)

	Patients traités pour ulcères de jambe %	Coûts hebdomadaires par patient %	Coûts annuels estimés pour la région étudiée %
Soins de première ligne			
À domicile	51	2,2	10,9
Centre de première ligne	24	3,4	8,1
Centre de soins/*Nursing home*"	1	26,0	2,2
Soins hospitaliers			
Soins à domicile gérés par l'hôpital	2	7,8	1,5
Clinique externe	8	6,9	5,2
Patients hospitalisés	14	537	72,1

D'après ces données, la moitié des patients sont soignés à domicile et expliqueraient 11 % des coûts pour la région. Par contre, 14 % des patients sont hospitalisés et représentent 72 % des coûts. Les auteurs soulignent que le coût hebdomadaire pour les patients hospitalisés est 24 fois supérieur au coût pour les patients traités à domicile.

On pourrait être tenté d'extrapoler ces données à la population et au système québécois de santé. Les deux exemples suivants illustrent cependant la grande diversité des informations disponibles et sans être en mesure d'établir une correspondance avec les pratiques cliniques et le système de soins québécois, il pourrait se révéler hasardeux au plan de la fiabilité des valeurs extrapolées de poser ces équations.

Dans une clinique de Cleveland aux États-Unis, 78 patients souffrant d'ulcères de jambe d'origine veineuse ont été suivis jusqu'à la guérison ou durant un maximum d'un an dans le cas contraire (Olin *et al.*, 1999). Les nombreux paramètres pris en compte comprenaient notamment les caractéristiques démographiques des patients, les caractéristiques cliniques des ulcères ainsi que l'utilisation de différents services de santé.

Le coût moyen par patient a été de 9 685 $ US (1997) durant la période d'observation. Le tableau 5 présente le pourcentage des coûts selon les services utilisés. On voit que dans ce groupe de patients, le coût des soins à domicile prédomine pour l'ensemble des cas observés.

Tableau 5 : Services de santé utilisés par les patients souffrant d'ulcères de jambe
(D'après Olin *et al.*, 1999)

Services de santé	Répartition des coûts %	
Clinique externe (total)		5,4
Frais généraux	2,6	
Honoraires des médecins	2,8	
Hospitalisations		25
Pansements à domicile		21
Ordonnances		0,3
Soins à domicile		48

Au Royaume-Uni, un essai comparatif randomisé avait pour objectif d'établir le rapport coût-efficacité entre deux interventions (Morrell, 1998; Morrell *et al.*, 1998). Un traitement par compressothérapie effectué dans des cliniques communautaires (120 patients) a été comparé aux soins habituels, en majorité sans compressothérapie, prodigués à domicile (113 patients). Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants étaient équivalentes.

Le taux initial de guérison a été mesuré à l'aide du modèle de Cox: il était 1,45 fois plus élevé en clinique qu'à domicile (1,04 à 2,03); après ajustement pour les variables reliées au pronostic, il était 1,65 fois plus élevé en clinique (1,15 à 2,35). Le temps médian de guérison a été de 20 semaines en clinique et de 40 à domicile. La récurrence a été de 35 % en clinique et de 23 % à domicile. La durée moyenne sans ulcère durant le suivi a été de 20,1 semaines en clinique et de 14,2 semaines à domicile. Les coûts annuels de traitement ont été semblables, soit 878 £ en clinique et 859 £ pour le groupe témoin (p = 0,89).

Morrell *et al.* concluent que le traitement en clinique est plus efficace. Le coût en clinique pourrait diminuer grâce à une simple réorganisation des services et devenir significativement inférieur. Ils soulignent par ailleurs que leur taux de guérison (34 %) a été inférieur aux taux de 74 % et de 69 % publiés antérieurement (Blair *et al.*, 1988; Moffat *et al.*, 1992). L'explication pourrait résider dans la durée et l'étendue des ulcères au point de départ.

Ces trois derniers exemples ont servi à illustrer la diversité des informations disponibles selon différents systèmes de santé. Ils servent également à souligner la nécessité de constituer des données validées, issues des conditions actuelles de traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse dans le contexte québécois, pour constituer des comparateurs vérifiables.

Les données québécoises cumulées à ce jour demeurent fragmentaires et aucune cueillette de données primaires n'a été effectuée aux fins du présent document. Quelques données sur les hospitalisations sont regroupées à l'annexe 8. Entre 1992 et 1997, le séjour moyen pour les cas de diagnostics principaux a été de 21 jours et de 6,5 jours pour les cas uniques. Un relevé effectué en 1998 au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) chiffre le séjour moyen pour ulcères de jambe d'origine veineuse à 17,3 jours (de plus amples informations sur ces relevés sont présentées à la section 8.2).

Les APR-DRG (*All Patients Revised - Diagnosis Related Groups*) regroupent les ulcérations de la peau et ne permettent pas de recouper des données spécifiques aux ulcères de jambe d'origine veineuse.

Des estimations sommaires calculées après consultation d'intervenants pour le maintien à domicile indiqueraient un bassin d'environ 1 100 patients souffrant d'ulcères de jambe dans la clientèle des 29 CLSC de Montréal-Centre (selon des relevés effectués par Novartis sur le terrain en 1998). Ces chiffres ont été corroborés par quelques vérifications téléphoniques dans divers CLSC de Montréal Centre au cours de l'été 1999 auprès de responsables de la coordination des soins à domicile.

8. MODELISATIONS DES COUTS D'UTILISATION D'APLIGRAF MC

Les estimations suivantes reposent sur des modélisations dont les prémisses sont différentes. On présente une analyse effectuée par le groupe Innovus (section 8.1), une étude effectuée au Centre hospitalier de l'Université de Montréal en 1998 (section 8.2), et un modèle analytique de prédiction élaboré à l'AÉTMIS en regroupant l'information puisée dans les modèles précédents, les taux de succès et les coûts disponibles pour différents scénarios de traitement (section 8.3). En dernier lieu, on présente un modèle d'analyse économique publié récemment.

8.1 Innovus

Cette analyse du rapport coût-efficacité est issue de modèles construits à partir d'estimations de pratiques cliniques colligées auprès de sept cliniciens canadiens, experts du traitement des plaies et notamment des ulcères de jambe, selon une variante de la méthode Delphi adaptée à la situation d'Apligraf MC (Attard et Walker, 1997). Les experts suivants ont été consultés : Dr Alain Brassard, Montréal, Québec; Dr Lyn Guenther, London, Ontario; Dr Wayne Gulliver, St. John's, Terre-Neuve; Dr Vincent Ho, Vancouver, Colombie-Britannique; Dr Shane Inlow, Calgary, Alberta; Dr David Keast, London, Ontario; et Dr Gary Sibbald, Toronto, Ontario. Ces médecins ont fourni une information concernant les modèles de pratique clinique utilisés, dans le contexte canadien, pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Des prix calculés selon les tarifs ontariens pour 1996 et 1997 ont été attribués aux ressources estimées afin de déterminer les coûts. À l'exception du Dr Gary Sibbald, ces médecins n'ont pas participé à l'élaboration du plan d'étude, à l'analyse des données ni à la rédaction du rapport final de l'étude.

Dans cette étude (Novartis, données internes, citées par Attard et Walker, 1997), les estimations de nature économique proviennent de données internes d'Organogenesis Inc. cumulées au cours d'un essai clinique prospectif « comparant Apligraf MC employé en concomitance avec un bandage compressif simple Coban MC à la botte de Duke employée seule (bandages modérément compressifs). L'essai a montré que l'utilisation d'Apligraf MC en association avec la botte d'Unna permettait une réduction du délai de cicatrisation (fermeture complète de la plaie) et une augmentation de la fréquence de cicatrisation, comparativement aux bandages employés seuls. Le comparateur, la botte de Duke, équivaut à la botte d'Unna plus une couche de bandages compressifs. On a donc appliqué moins de bandages compressifs chez le groupe Apligraf MC que chez le groupe comparateur. Puisque le groupe Apligraf MC a reçu moins de bandages compressifs, les résultats sous-estiment peut-être l'efficacité du traitement administré à ce groupe » (Attard et Walker, 1997).

Un modèle de traitement de trois mois et un autre de six mois ont servi aux analyses de patients typiques traités en externe. Une unité d'Apligraf MC au coût de 950 $ a été utilisée dans les traitements. Pour le modèle de trois mois, « la principale mesure de l'efficacité employée dans l'analyse économique a été le nombre de jours d'ulcération pendant l'horizon prévisionnel du modèle. On compte 22 jours d'ulcération évités chez le groupe traité à l'aide d'Apligraf MC et de bandages multicouches. Le rapport coût-efficacité différentiel correspond au coût par jour d'ulcération évité grâce à l'ajout d'Apligraf MC aux bandages multicouches, comparativement aux bandages multicouches employés seuls. Le coût par patient était plus élevé, soit 304 $ de plus

(perspective sociétale) et 316 $ de plus (perspective soins de santé), chez le groupe traité par Apligraf MC en association avec des bandages multicouches. Il en résulte des rapports coût-efficacité quasi identiques, soit 14 $ par jour d'ulcération évité, tant selon la perspective sociétale que selon la perspective soins de santé » (Attard et Walker, 1997).

Dans le modèle de six mois, trois scénarios ont été constitués selon différents nombres moyens de jours d'ulcération par patient au cours des mois 4 à 6 et ce, d'après les résultats obtenus au cours des trois premiers mois en termes de diminution de jours d'ulcération avec Apligraf MC.

Scénarios d'Innovus :

1. La diminution du nombre de jours d'ulcération attribuable à Apligraf MC au cours des mois 1 à 3 se poursuit au cours des mois 4 à 6, même si aucune unité supplémentaire d'Apligraf MC n'est utilisée au cours des mois 4 à 6.
2. L'hypothèse émise est que l'effet d'Apligraf MC cesse après les 3 premiers mois.
3. On postule que seulement la moitié des patients bénéficient d'une cicatrisation au cours des 3 derniers mois étant donné qu'il n'y a pas eu cicatrisation pendant les mois 1 à 3 et que ces patients présentent des ulcères plus rebelles à la cicatrisation (Attard et Walker, 1997).

Les trois scénarios ont tous livré des rapports coût-efficacité inférieurs à 5 $ par jour d'ulcération évité. Les auteurs concluent que « l'analyse coût-efficacité différentielle a démontré que le traitement par Apligraf MC en association avec des bandages multicouches était plus coûteux et plus efficace que les bandages multicouches employés seuls. Il s'agit de déterminer si un coût de 14 $ par jour d'ulcération évité représente un bon investissement. Une autre façon de considérer la question consiste à se demander si, sur une période de 12 semaines, il vaut la peine de consacrer 304 $ par patient pour éviter 22 jours d'ulcération, en passant de 67 à 45 jours d'ulcération, si l'on tient compte du fait qu'un jour d'ulcération implique de la douleur, une mobilité restreinte, de l'exsudation et des mauvaises odeurs » (Attard et Walker, 1997).

Les auteurs terminent en soulignant l'importance d'enrichir leur modèle par des données validées sur le terrain. « Bien que ces résultats soient la meilleure évaluation à notre disposition pour l'instant, étant donné que tous les paramètres du modèle de trois mois reposent sur l'opinion de spécialistes, une évaluation plus approfondie des ressources utilisées au moyen d'une revue rétrospective de dossiers de patients ou de la collecte prospective de données renforcerait la crédibilité des résultats » (Attard et Walker, 1997).

8.2 Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Une compilation a été effectuée au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) pour la période du 1er avril 1996 au 31 mars 1997 dans le but de mesurer l'impact de l'utilisation d'Apligraf MC sur les coûts hospitaliers chez des patients réfractaires à la compressothérapie. Durant la période étudiée, 106 patients hospitalisés pour ulcères de jambe d'origine veineuse ont été recensés.

Compte tenu des temps de séjour de ces patients (1 835 jours) et d'un coût par jour chiffré à 547 $, en ajoutant les coûts mensuels des visites à la clinique externe (122 $) pendant 11 mois, on totalise 10 811 $/an/patient.

En supposant qu'un traitement avec Apligraf MC (950 $) mène à la guérison en 12

semaines en clinique externe, les coûts par patient seraient de :

(3 x 122 $ = 366 $) + 950 $ = 1 316 $.

Par contre, le coût annuel d'un échec du traitement avec Apligraf MC serait relié à des coûts de 11 761 $/patient dans ce modèle, soit le coût moyen annuel d'un patient hospitalisé réfractaire à la compressothérapie + le coût d'acquisition d'Apligraf + le coût des visites aux cliniques externes pour 11 mois :

9 469 $ + 950 $ + (11 x 122 $) = 11 761 $.

D'après un taux de succès à 80 % (obtenu par quatre médecins montréalais utilisateurs d'Apligraf MC), on calcule que le CHUM pourrait réaliser des économies annuelles de 740 623 $ par 100 patients, soit environ 7 400 $ par patient sur un an.

Tant les conclusions du modèle d'Innovus qui débouchent sur un coût additionnel que celles du CHUM qui laissent entrevoir un potentiel d'épargne posent des balises qui seront reprises ultérieurement.

8.3 Modèle analytique de prédiction

8.3.1 Scénarios

Un modèle analytique de prédiction a été réalisé à l'*AÉTMIS* afin d'estimer l'efficience d'Apligraf MC dans diverses modalités d'utilisation. La technique de cas de référence suggérée par le panel de Washington (Russell *et al.*, 1996) a été utilisée pour cette analyse.

Trois cohortes de patients souffrant d'ulcères de jambe d'origine veineuse ont été constituées :

- une traitée par compressothérapie seule,
- une traitée par compressothérapie et Apligraf MC d'emblée,
- une traitée par compressothérapie seule, puis avec l'ajout d'Apligraf MC à un second cycle de compressothérapie dans les cas réfractaires au premier cycle.

L'arbre de décision généré au moyen du logiciel DATA TM 3.5 (TreeAge) est reproduit à l'annexe 12. L'option compressothérapie seule représente l'approche thérapeutique préconisée à l'heure actuelle en termes de prise en charge et de traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Le modèle ne prend en considération que des patients traités en clinique externe et exclut les patients pris en charge en CLSC ou à domicile puisque ces lieux ne sont pas propices dans les conditions actuelles à l'utilisation d'Apligraf MC.

Le modèle a considéré pour chaque option deux cycles de traitement : un traitement initial d'une durée de 12 semaines et, en cas d'échec thérapeutique, un second traitement de 12 semaines. Le traitement secondaire à la compressothérapie et à la compressothérapie avec application simultanée d'Apligraf MC correspond à une prolongation du traitement initial. En ce qui à trait à l'option compressothérapie avec Apligraf MC pour les cas réfractaires, les patients reçoivent un traitement initial de compressothérapie seule et, en cas d'échec thérapeutique au traitement initial, les cas réfractaires sont traités avec Apligraf MC.

Dans une première étape, une simulation d'un scénario de base a été effectuée pour déterminer les répercussions d'Apligraf MC sur les coûts et ses effets sur la santé. Deux autres scénarios (un optimiste et un pessimiste) ont été également simulés. Les détails de ces scénarios sont décrits à la section 8.3.2.

Dans une seconde étape, les coûts et les effets des options avec Apligraf MC ont été comparés à ceux de la compressothérapie seule. Les résultats ont été exprimés en valeur absolue de coûts et d'effets ainsi qu'en ratio incrémental coût-efficacité où l'efficacité d'Apligraf MC est représentée par le nombre de journées d'ulcération prévenues.

Les perspectives des coûts ont été celles de la société et du système de santé. Des analyses de sensibilité ont été effectuées sur trois variables dont les valeurs étaient jugées incertaines.

8.3.2 Données utilisées

Efficacité : Apligraf MC et compressothérapie

D'après l'étude pivot décrite à la section 6.4 (Falanga *et al.*, 1998), le pourcentage de guérison à 12 semaines a été d'environ 82 % avec Apligraf MC en regard d'environ 47 % chez les témoins. Au CHUM, le taux de guérison avec Apligraf MC a été de 80 % aux mains de quatre cliniciens. Un taux de 80 % pour l'efficacité de la compressothérapie avec Apligraf MC a été utilisé aux fins de la présente modélisation.

Pour l'efficacité de la compressothérapie seule, une moyenne de 73 % a été calculée d'après la compilation du réseau Cochrane (Cullum *et al.*, 1999; se référer à la section 5.1 et à l'annexe 11). Cette moyenne a été retenue, même si les auteurs de la compilation n'avaient pas effectué cette opération à cause de la trop grande diversité méthodologique des études. La moyenne se situe approximativement au centre des taux généralement retrouvés dans les publications, soit entre 50 et 90 %. D'après ces données, le taux d'efficacité de la compressothérapie seule a été fixé à 73 % dans le scénario de base, à 90 % dans le scénario optimiste et à 50 % dans le scénario pessimiste.

Afin de calculer le nombre de journées d'ulcération prévenues, les données de l'étude pivot de Falanga ont été utilisées, soit un nombre de journées d'ulcération pour Apligraf MC à 61 jours contre 181 jours pour la compressothérapie seule.

Variables épidémiologiques

D'après des estimations reposant sur des transpositions au Québec de données épidémiologiques d'autres pays (se référer à la section 3 et à l'annexe 9), d'avis d'experts et d'estimations de la division marketing de Novartis, le scénario de base procède avec 8 000 patients ± 4 000, c.-à-d. 12 000 pour un scénario pessimiste, et 4 000 pour un scénario optimiste.

Variables économiques

Les coûts intangibles n'ont pas été estimés dans les scénarios. Les coûts utilisés pour le traitement en clinique ont été puisés dans les travaux d'Innovus (Attard et Walker, 1997). Ces coûts avaient été validés auprès d'un panel de cliniciens canadiens, experts dans le traitement des plaies et provenant de l'ensemble des provinces. Les coûts mensuels moyens par patient se chiffrent à 385,31 $ dans une perspective sociétale (incluant le temps de travail perdu par les patients) et à 358,50 $ dans une perspective de soins de santé, comprenant les coûts des ressources humaines (infirmières et dermatologues) ainsi que les coûts des fournitures et services (pansements, bandages compressifs Profore [MC], médicaments, épreuves de laboratoire).

Le nombre d'unités d'Apligraf [MC] par patient a été fixé à 3,34 d'après l'étude pivot (Falanga *et al.*, 1998). Le prix courant d'une unité d'Apligraf [MC] a été utilisé, soit 950 $. Dans le scénario optimiste, le nombre d'unités d'Apligraf [MC] a été fixé à 1 et dans le scénario pessimiste, à 5.

8.3.3 Hypothèses

Les coûts et les effets imputables aux trois options ont été estimés selon les hypothèses suivantes :

- Les taux d'efficacité de la compressothérapie et d'Apligraf [MC] sont constants dans les deux cycles de traitement.
- Le taux d'efficacité de la compressothérapie et celui d'Apligraf [MC] dans l'option Apligraf [MC] pour cas réfractaires sont les mêmes que ceux des autres options.
- Aucune unité additionnelle d'Apligraf [MC] n'a été utilisée dans le deuxième cycle de traitement.
- Les patients guéris dans le premier cycle et le deuxième cycle de traitement n'ont pas de récurrence dans la fenêtre de temps des scénarios.
- La durée antérieure et la taille des ulcères n'ont pas été considérées.
- Les infections potentielles n'ont pas été prises en compte de façon spécifique, bien que les coûts utilisés comprennent une provision moyenne pour antibiothérapie.
- Les nombres de journées d'ulcération pour la compressothérapie et Apligraf [MC] d'emblée et la compressothérapie seule, respectivement 61 et 181 journées (Falanga *et al.*, 1998), ont été utilisés dans l'option compressothérapie suivie d'Apligraf [MC] pour cas réfractaires.
- Les coûts liés à la prise en charge des patients dans le deuxième cycle de traitement ont été fixés aux coûts induits lors du premier cycle.
- La planimétrie permettrait d'identifier les cas réfractaires dès la quatrième semaine de compressothérapie.
- Les hospitalisations éventuelles et leurs coûts suite à l'échec des traitements n'ont pas été pris en compte.

8.3.4 Analyse de sensibilité

Pour tenir compte de l'incertitude concernant certaines variables, une analyse de sensibilité a été effectuée sur les variables suivantes : le nombre d'unités d'Apligraf MC utilisées, le nombre de cas traités et l'efficacité de la compression. Par ailleurs, une analyse de seuil pour les variables les plus importantes a été effectuée pour le scénario de base.

8.3.5 Résultats

Pour les 8 000 patients du scénario de base, le coût d'un programme de prise en charge des ulcères de jambe veineux selon l'option compressothérapie sans Apligraf MC serait de 13 millions de dollars, l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée entraînerait un coût de 37 millions de dollars et si Apligraf MC n'était réservé qu'aux cas réfractaires, le coût serait de 17 millions (se référer au tableau 6). Autrement dit, il en coûterait 24 millions de plus à la société pour implanter l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée, comparativement à 4 millions de plus pour l'option Apligraf MC réservé aux cas réfractaires, ceci en assurant une substitution totale entre les options.

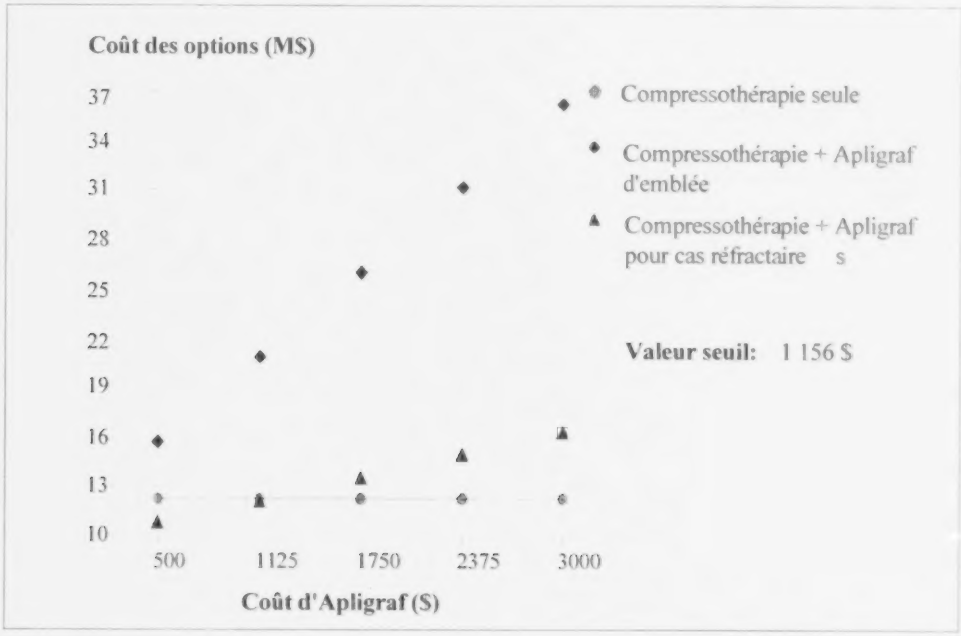
En ce qui concerne le nombre de journées d'ulcération prévenues, l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée et l'option Apligraf MC pour les cas réfractaires permettraient d'épargner respectivement 930 437 et 191 851 journées d'ulcération par rapport à la compressothérapie seule.

Il en coûterait 26 $ par journée d'ulcération prévenue pour l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée comparativement à 22 $ si Apligraf MC n'est réservé qu'aux cas réfractaires.

La valeur accordée au bénéfice que représente le temps accéléré de guérison des ulcères n'a pas été considérée, en l'absence de données disponibles. La douleur, le sommeil, la mobilité et la qualité de vie avec ou sans ulcère ont fait l'objet de quelques publications (p. ex., Franks *et al.*, 1999a; Krasner, 1998; Noonan et Burge, 1998), bien que les instruments de mesure soient encore en voie de validation (Walters *et al.*, 1999). Les bénéfices procurés par la guérison n'ont pas encore été définis en termes monétaires.

Afin de valider le modèle de prédiction, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur des variables potentiellement sensibles : l'efficacité de la compressothérapie, l'efficacité d'Apligraf MC et le coût d'Apligraf MC.

Figure 1 : Analyse de sensibilité sur le coût d'Apligraf MC



Seul le coût total d'Apligraf MC aurait potentiellement un impact sur les résultats du scénario de base comme l'illustre la figure 1.

Ainsi, si le coût d'Apligraf MC était d'environ trois fois moins pour les traitements qui ont été considérés dans le scénario de base, l'option Apligraf MC pour les cas réfractaires permettrait des économies par rapport à la compressothérapie seule. Autrement dit, si le nombre d'unités d'Apligraf MC était 1,2 plutôt que 3,34 comme dans le scénario de base, l'option Apligraf MC pour les cas réfractaires serait l'option à privilégier.

Une analyse effectuée en variant trois paramètres à la fois tout en gardant les autres constants a porté sur l'efficacité de la compressothérapie, le nombre de cas et le nombre d'unités d'Apligraf MC, selon les scénarios optimiste et pessimiste. Le scénario optimiste montre que l'option Apligraf MC pour les cas réfractaires permettrait des économies de 82 000 $ par rapport à la compressothérapie seule (Tableau 6).

Dans le scénario pessimiste, les coûts doublent presque pour les trois options, comparativement aux effets qui n'augmentent que marginalement, à l'exception de ceux de l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée. Dans ce scénario, le ratio coût-efficacité favoriserait l'option compressothérapie et Apligraf MC d'emblée.

Le tableau 7 présente les résultats selon la perspective du système de santé. Ces derniers

sont tout à fait similaires à ceux de la perspective sociétale (tableau 6).

En ayant recours à la planimétrie dans le scénario de base pour identifier les cas réfractaires dès la 4e semaine, on peut éviter huit semaines de compressothérapie seule pour ces cas. Cette intervention se traduit par des épargnes de 5,3 millions de dollars, (11,3 millions au lieu des 16 millions figurant au tableau 6 pour compressothérapie avec Apligraf MC), soit une baisse de 32 %.

Il résulte donc des scénarios considérés dans le modèle analytique de prédiction et de l'étude de sensibilité des paramètres du scénario de base que l'ajout d'environ une unité d'Apligraf MC, en moyenne, au traitement par compressothérapie des cas réfractaires offre un potentiel d'épargne en regard de la compressothérapie seule ou de la compressothérapie accompagnée d'emblée d'un traitement avec Apligraf MC.

Il résulte également des scénarios du modèle analytique que l'identification des cas réfractaires dès la 4e semaine de compressothérapie offre théoriquement un potentiel d'épargne substantiel.

Le modèle concilie en définitive les différentes composantes de la situation actuelle. D'une part, les données des hypothèses sur l'efficacité proviennent de l'essai clinique pivot (Falanga *et al.*, 1998) dans lequel 3,34 unités d'Apligraf MC ont été utilisées en moyenne. Ce nombre entraîne au départ un coût fort élevé.

D'autre part, l'analyse de sensibilité montre qu'une valeur seuil du coût d'Apligraf MC voisinant le prix d'une unité aurait seule un impact sur les résultats obtenus dans ce modèle. Ainsi, l'utilisation d'une seule unité d'Apligraf MC avec la même efficacité que celle de l'étude pivot (Falanga *et al.*, 1998) corroborerait l'opinion générale actuelle des utilisateurs et les prémisses de modèles courants comme celui d'Innovus (Attard et Walker, 1997).

Par ailleurs, le nombre de patients (8 000) dans le scénario de base demeure hypothétique. Un nombre plus réel pourrait correspondre davantage à celui du scénario optimiste (4 000), réduisant les montants requis pour les traitements. L'efficacité accrue d'Apligraf MC du scénario optimiste (90 %) en regard de celle du scénario de base (73 %) demeure également plausible.

En outre, les recommandations du distributeur canadien (Novartis) qui s'appuient sur les indications de la monographie américaine se trouvent corroborées par le modèle : l'utilisation d'Apligraf MC dans les cas réfractaires constitue une option à privilégier.

En dernier lieu, une composante d'importance capitale est mise en évidence dans le modèle : l'épargne potentielle qu'entraînerait l'identification dès la 4e semaine de traitement, des cas qui seront réfractaires à la compressothérapie seule. Le bien-fondé de cette composante du traitement devrait être confirmé ou infirmé par les résultats de l'essai clinique en cours (se référer à la section 6.4 et à l'annexe 6) qui seront disponibles à l'été 2001.

Dans l'intervalle, malgré les limites inhérentes aux hypothèses sur lesquelles reposent les divers scénarios du modèle, on peut soutenir que les résultats favorisent l'utilisation d'Apligraf MC dans les cas réfractaires à une première compressothérapie.

Tableau 6 : Typologie des scénarios, perspective sociétale

Variables	Cas de base	Optimiste	Pessimiste
Cohorte	8 000	4 000	12 000
Efficacité d'Apligraf	1	1	1
Efficacité de la compression	1	1	1
Coût clinique pour prise en charge de la compressothérapie	1 156	1 156	1 156
Coût unitaire d'Apligraf	950	950	950
Nombre d'unités d'Apligraf	3	1	5
Journées d'ulcération sous compressothérapie et Apligraf	61	61	61
Journées d'ulcération sous compressothérapie seule	181	181	181
Résultats			
Coût: option compression seule	12 496 939 $	5 086 224 $	20 807 280 $
Coût: option compression + Apligraf d'emblée	37 008 280 $	9 359 421 $	73 678 263 $
Coût: option compression + Apligraf, cas réfractaires	16 637 937 $	5 003 840 $	42 371 520 $
Efficacité: compression seule	1 428 441	716 760	1 629 000
Efficacité: compression + Apligraf d'emblée	498 003	234 010	702 031
Efficacité: compression + Apligraf, cas réfractaires	1 236 589	671 063	1 377 944
Coût incrémental			
Compression + Apligraf d'emblée	24 511 341 $	4 273 197 $	52 870 983 $
Compression + Apligraf, cas réfractaires	4 140 998 $	-82 384 $	21 564 240 $
Efficacité incrémentale			
Compression + Apligraf d'emblée	-930 437	-482 750	-926 969
Compression + Apligraf, cas réfractaires	-191 851	-45 697	-251 056
Ratio C/E incrémental			
Compression + Apligraf d'emblée	26,34 $	8,85 $	57,04 $
Compression + Apligraf, cas réfractaires	21,58 $	Épargne	85,89 $

Tableau 7 : Typologie des scénarios, perspective de soins de santé

Variables	Cas de base	Optimiste	Pessimiste
Cohorte	8 000	4 000	12 000
Efficacité d'Apligraf	1	1	1
Efficacité de la compression	1	1	1
Coût clinique de la prise en charge de la compressothérapie	1 156	1 156	1 156
Coût unitaire d'Apligraf	950	950	950
Nombre d'unités d'Apligraf	3	1	5
Journées d'ulcération sous compressothérapie et Apligraf	61	61	61
Journées d'ulcération sous compressothérapie seule	181	181	181
Résultats			
Coût: option compression seule	11 630 664 $	4 733 652 $	19 364 940 $
Coût: option compression + Apligraf d'emblée	36 188 157 $	8 974 047 $	72 522 142 $
Coût: option compression + Apligraf, cas réfractaires	15 955 830 $	4 683 320 $	41 409 960 $
Efficacité: compression seule	1 428 441	716 760	1 629 000
Efficacité: compression + Apligraf d'emblée	498 003	234 010	702 031
Efficacité: compression + Apligraf, cas réfractaires	1 236 589	671 063	1 377 944
Coût incrémental			
Compression + Apligraf d'emblée	24 557 493 $	4 240 395 $	53 157 202 $
Compression + Apligraf, cas réfractaires	4 325 166 $	-50 332 $	22 045 020 $
Efficacité incrémentale			
Compression + Apligraf d'emblée	-930 437	-482 750	-926 969
Compression + Apligraf, cas réfractaires	-191 851	-45 697	-251 056
Ratio C/E incrémental			
Compression + Apligraf d'emblée	26,39 $	8,78 $	57,35 $
Compression + Apligraf, cas réfractaires	22,54 $	Épargne	87,81 $

8.4 Modèle d'analyse économique

Commandité par la Novartis Pharmaceuticals Corporation (États-Unis), cette étude vise à évaluer l'impact économique du traitement par Apligraf MC d'ulcères de jambe veineux rebelles à la guérison (Schonfeld *et al.*, 2000). À cette fin, les auteurs ont conçu un modèle comparant les coûts médicaux et le coût-efficacité de traitements d'ulcères de jambe veineux par Apligraf MC à ceux d'une compressothérapie à l'aide de la botte d'Unna (bandage imbibé de plâtre semi-rigide).

8.4.1 Patients et traitements

Les données cliniques de l'étude pivot décrite à la section 6.4 (Falanga *et al.*, 1998) ont été reprises dans le modèle. Rappelons que les patients, dont l'âge s'échelonnait de 18 à 89 ans, souffraient d'insuffisance veineuse associée à des ulcères non infectés présentant une perte de substance cutanée totale ou partielle (stades 2 ou 3 selon l'*International Association of Enterostomal Therapy*). Les ulcères affichaient une durée minimale d'un mois, jusqu'à plus de deux ans, sans signe de réaction favorable au traitement habituel.

Les modalités de traitement ainsi que les taux de guérison et de récurrence observés pendant 12 mois ont été incorporés dans un modèle semi-Markov et traités à l'aide d'un logiciel d'analyse décisionnelle (SML Tree decision analysis software, version 2.9).

Les patients étaient répartis au hasard entre deux traitements et guérissaient selon des probabilités cumulatives dérivées des données individuelles non publiées, observées lors de l'étude pivot (Falanga *et al.*, 1998). Ces probabilités sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Probabilités cumulatives de guérison selon les traitements : Apligraf MC ou botte d'Unna seule
(D'après Schoenfeld *et al.*, 1999)

	Probabilité cumulative d'être guéri à la fin du mois	
Temps (mois)	Apligraf MC	Botte d'Unna
1	0,0972	0,0625
2	0,3194	0,1042
3	0,4028	0,1250
4	0,4256	0,1458
5	0,4490	0,1667
6	0,4721	0,1875
7	0,5000	0,1944
8	0,5278	0,2013
9	0,5556	0,2083
10	0,5602	0,2430
11	0,5648	0,2778
12	0,5694	0,3125

Dans ce modèle, les patients souffrant d'ulcères de jambe rebelles à un traitement habituel passent à l'état de guérison, demeurent dans cet état ou souffrent d'une récurrence après guérison. Ils demeurent par la suite en état de récurrence ou peuvent à nouveau guérir. Des coûts sont associés à chaque état (ulcères non guéris, guéris ou récurrents) et selon la durée de cet état. À cause de la courte période de suivi (12 mois) aucun coût relatif aux soins reliés à des décès n'a été pris en compte. La façon dont les coûts ont été estimés sera décrite plus loin.

Les probabilités d'une réaction défavorable ou d'une récurrence ont été calculées à partir des données primaires de l'étude pivot (Falanga *et al.*, 1998). Ces probabilités sont reproduites dans le tableau 9.

Tableau 9 : Probabilités de réactions défavorables ou de récurrence
(D'après Schonfeld *et al.*, 2000)

	Apligraf MC	Botte d'Unna
Réactions défavorables*	0,087	0,052
Arrêt du traitement dû à des réactions défavorables	0,008	0,030
Récurrence =	0,30	0,037

* Chez tous les patient souffrant d'un ulcère non guéri au début du modèle (la probabilité d'une réaction défavorable et de l'arrêt subséquent du traitement n'est applicable qu'au premier premier mois)
= Chez les patients dont l'ulcère est guéri au début de chaque mois (on suppose ici que la probabilité d'une recurrence demeure constante d'un mois à l'autre)

8.4.2 Coûts

Le modèle se place dans la perspective d'un régime privé d'assurance-santé remboursant toutes les dépenses (*first-dollar coverage*). Les coûts ont été estimés d'après une enquête menée auprès de dermatologues, de chirurgiens vasculaires et de podothérapeutes américains. On a leur demandé de chiffrer l'utilisation mensuelle des ressources pour chaque état de santé (ulcères non guéris, guéris ou récurrents). Des estimés distincts ont été obtenus pour les patients traités avec Apligraf MC et pour ceux traités avec la botte d'Unna. L'utilisation des ressources a été évaluée selon le nombre de visites au cabinet du médecin, de visites pour soins à domicile, d'utilisation d'Apligraf MC, d'utilisation de la botte d'Unna, de compresses additionnelles, de tests et procédures de laboratoire, de traitements pour la prise en charge des réactions défavorables et d'hospitalisations.

Le questionnaire a été distribué en deux temps. Une première version a été remplie par huit médecins, puis une seconde version revue et améliorée a été remplie par onze médecins dont certains avaient déjà répondu à la première version. Au total, 14 réponses individuelles ont ainsi été compilées. La moyenne de ces réponses sur l'utilisation des ressources pour chaque traitement et chaque état de transition a été incorporée au modèle.

Apligraf MC n'ayant jamais été utilisé aux États-Unis au moment de la modélisation (sauf dans des essais cliniques), on a incorporé dans le modèle le nombre moyen d'applications d'Apligraf MC cité dans l'étude pivot (3,34) plutôt que les estimations fournies par les médecins lors de l'enquête.

Les coûts utilisés pour Apligraf [MC] comptent le coût d'acquisition du produit (environ 975 $ US) et les frais professionnels reliés à son application (450 $ US par application). Ainsi, le coût global d'une seule application d'Apligraf [MC] a été chiffré à 1 425 $ US. On situe le coût d'une seule application de la botte d'Unna à 12,05 $ US.

Globalement, d'après l'enquête et le nombre moyen d'unités d'Apligraf [MC] utilisées dans l'étude pivot, les coûts mensuels moyens se répartissent comme suit en fonction de l'état des ulcères et des traitements.

Tableau 10 : Coûts mensuels moyens ($ US)

Traitements	Ulcères non guéris*	Ulcères guéris
Apligraf [MC]		
Sans réactions défavorables	2 342	219
Supplément pour réactions défavorables	68	0
Botte d'Unna		
Sans réactions défavorables	2 637	264
Supplément pour réactions défavorables	107	0

*Ces coûts s'appliquent aux ulcères initiaux ou récurrents

Les auteurs de ce modèle chiffrent en outre le coût mensuel moyen des hospitalisations à 1 502 $ US dans les cas d'ulcères non guéris avec Apligraf [MC] et à 2 637 $ US dans les cas d'ulcères non guéris avec la botte d'Unna. La probabilité d'hospitalisation selon l'un ou l'autre traitement n'étant pas mentionnée, on ne peut apprécier la contribution de cette différence entre les traitements à celle des coûts mensuels moyens totaux.

8.4.3 Résultats

Le modèle a estimé que le coût annuel du traitement des ulcères de jambe veineux difficiles à guérir serait de 20 041 $ US pour les patients traités avec Apligraf [MC] et de 27 493 $ US pour ceux traités avec la botte d'Unna. Sur un an, l'état de guérison aurait été noté pendant 4,60 mois avec Apligraf [MC] et 1,75 mois avec la botte d'Unna, une différence de près de trois mois. Des patients traités avec Apligraf [MC], 48,1 % étaient toujours guéris à la fin des 12 mois de suivi, comparés à 25,2 % des patients traités avec la botte d'Unna.

8.4.4 Sensibilité du modèle

Pour mettre à l'épreuve la robustesse du modèle, les auteurs ont modifié certaines probabilités.

Lorsqu'ils ont égalisé les taux mensuels de guérison avec Apligraf [MC] à ceux de la botte d'Unna, l'efficacité pour les deux groupes était très semblable, même si Apligraf [MC] a été associé à un nombre légèrement plus élevé de mois à l'état guéri.

Lorsque le coût d'Apligraf [MC] a été augmenté de 4 700 $, le traitement avec Apligraf [MC] est demeuré la stratégie dominante (c'est-à-dire, la moins coûteuse et la plus efficace).

Lorsque les taux de récurrence pour les patients traités avec Apligraf [MC] ont été égalisés à ceux des patients traités avec la botte d'Unna, les

résultats ont très peu changé et Apligraf MC est demeuré la stratégie dominante en regard de la botte d'Unna. En utilisant les taux de guérison du cas de base, et même lorsque la probabilité de récurrence avec Apligraf MC est doublée de 0,03 à 0,06, le coût annuel du traitement pour le groupe Apligraf MC n'augmente que de 1 100 $, soit 6 400 $ de moins que celui du groupe traité avec la botte d'Unna.

Lorsque les probabilités de réactions défavorables et de l'arrêt subséquent du traitement avec Apligraf MC sont doublées, le modèle demeure insensible aux changements, entraînant un impact encore moindre que celui observé par le doublement du taux de récurrence.

Les auteurs soulignent en terminant que leurs résultats sont le fruit d'un modèle analytique de décision et ne sont pas fondés sur des observations faites en pratique clinique. Il semblerait en effet d'après des études soumises pour publication (Schonfeld *et al.*, 2000) que le nombre d'unités d'Apligraf MC nécessaires à la guérison se rapprocherait de 1,5 plutôt des 3,34 unités utilisées aux fins du modèle, ce qui accentuerait davantage la performance du produit. On pourrait en outre souligner que la compressothérapie (botte d'Unna) telle qu'appliquée dans l'étude pivot aurait sans doute pu être plus efficace si elle avait été pratiquée selon les recommandations courantes (p. ex. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998).

En juxtaposant les modèles des sections 8.3 et 8.4, on note que ces deux modèles, construits indépendamment l'un de l'autre, ont des perspectives et des prémisses différentes. Le premier compare les taux de guérison et les coûts estimés pour traiter des ulcères de jambe veineux selon trois scénarios, sur un horizon de 12 semaines pour la compressothérapie seule et la compressothérapie et Apligraf MC d'emblée et de 24 semaines pour la compressothérapie seule suivie d'une seconde compressothérapie avec l'ajout d'Apligraf MC dans les cas réfractaires. La perspective est sociétale ou celle d'un système de soins. Les coûts proviennent d'une reconstitution de « soins types » prodigués dans un contexte canadien.

Le second modèle se situe dans la perspective de soins prodigués aux États-Unis. Il compare les coûts médicaux et le coût-efficacité de traitements d'ulcères de jambe rebelles, soit par compressothérapie seule, soit par compressothérapie avec Apligraf MC. Ce modèle tient compte des probabilités d'infection et de récidive, contrairement au précédent. L'horizon temporel est d'un an.

Les deux modèles convergent vers les mêmes conclusions générales : l'utilisation d'Apligraf MC chez des patients dont les ulcères ne semblent pas guérir par compressothérapie seule accroît les taux ou la probabilité de guérison de ces ulcères et constitue un potentiel d'épargne en regard d'un traitement sans Apligraf MC.

9. DISCUSSION

L'intérêt pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse n'a cessé de croître au cours des dernières années, à en juger par l'accroissement du nombre des publications récentes sur le sujet. Ces publications mettent en évidence d'importants besoins de standardisation des approches diagnostiques et thérapeutiques. L'efficacité des traitements est en effet assujettie à l'entité pathologique pour laquelle ils ont été éprouvés, d'où la nécessité de savoir s'il s'agit bien d'un ulcère veineux, artériel ou mixte. Et l'évaluation de l'état général du patient ne saurait être escamotée dans la démarche diagnostique comme en témoigne l'insistance des groupes d'experts qui ont étudié ces questions (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998; Dolynchuk *et al.*, 1999).

Les conditions d'efficacité des traitements et notamment de la compressothérapie et celles de l'utilisation d'Apligraf MC sont également primordiales et seront reprises ci-dessous.

9.1 Conditions d'efficacité de la compressothérapie

Utilisée depuis l'Antiquité pour le traitement des ulcères, la compressothérapie a bénéficié de nombreuses améliorations technologiques, surtout depuis les dernières décennies (Moffatt et Harper, 1997). Les modalités les plus efficaces de son utilisation ne peuvent cependant s'appuyer que depuis quelques années sur des données probantes obtenues dans le cadre d'essais cliniques randomisés la comparant à l'absence de compressothérapie et ce, malgré la qualité méthodologique souvent très moyenne, sinon médiocre, de ces essais (Cullum *et al.*, 1999).

Insistons sur le fait que les consensus d'experts sur le diagnostic et le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse sont tout aussi récents (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 1998; Dolynchuk *et al.*, 1999). La pratique appropriée de la compressothérapie exige un contexte opérationnel qui semble correspondre davantage aux conditions retrouvées dans les cliniques externes d'hôpitaux ou dans des centres spécialisés de soins des plaies qu'à celles de soins à domicile : locaux, appareils diagnostiques, ressources médicales et infirmières spécialisées, etc. Le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse dans les CLSC pourrait se situer à mi-chemin entre ces deux pôles.

Le traitement à domicile des ulcères de jambe pourrait représenter la majeure partie des coûts (section 7 : Olin *et al.*, 1999). Et l'efficacité du traitement à domicile, souvent sans compressothérapie, est peu documentée : selon une étude comparative randomisée, elle serait moindre qu'en clinique spécialisée où la compressothérapie est pratiquée (section 7 : Morrell *et al.*, 1998).

À l'heure actuelle, quelques publications émanant d'autres systèmes de santé font état d'efforts déployés pour améliorer la compressothérapie à domicile. Si les informations disponibles sur ce sujet au Québec ne permettent pas de brosser un tableau complet, il y aurait cependant lieu de souligner les efforts des fournisseurs de trousses de compressothérapie pour faire connaître le fondement et l'application de ce traitement. Ces efforts se traduisent par une étroite collaboration avec le milieu universitaire, dans le cadre de programmes de formation continue du personnel infirmier (Janine Lepage,

directrice technique, Smith & Nephew Inc., communication personnelle, 1999).

Dans l'ensemble, de l'avis d'experts québécois consultés en la matière, l'implantation de la compressothérapie dans les cliniques de traitement des plaies commence depuis peu seulement à évoluer vers une standardisation des protocoles. Cette situation milite en faveur d'une utilisation d'Apligraf MC restreinte aux cliniques spécialisées où œuvrent des médecins certifiés.

C'est dans ce contexte que l'apport d'Apligraf MC pourrait être avantageux pour le traitement des cas réfractaires, à la condition que la compressothérapie initiale ait été effectuée correctement. Cette question se traduit souvent en pratique par la reprise du diagnostic et de la compressothérapie chez les patients nouvellement traités par des spécialistes, pour s'assurer que les recommandations de l'heure quant aux tests et aux traitements ont été suivies (se référer aux sections 4 et 5). Et si les recommandations actuelles sont suivies, cette utilisation sera limitée aux ulcères de jambe veineux réfractaires à la compressothérapie.

9.2 Conditions d'utilisation d'Apligraf MC

La nature même d'Apligraf MC entraîne des exigences très rigides de fabrication sur demande et des durées de vie très strictes qui en limitent le temps de transport. En outre, l'utilisation d'Apligraf MC doit faire partie d'un protocole de soins spécialisés (sélection des patients, application par des médecins certifiés, etc.) et de gestion serrée du produit (commandes, réception, entreposage, etc.). Il en résulte que son utilisation ne peut être envisagée à l'heure actuelle que dans un encadrement de clinique externe en milieu hospitalier et ne peut se prêter facilement à une approche de soins à domicile, de traitements en CLSC ou en cliniques privées.

En ce sens, Apligraf MC s'apparente à des fournitures spécialisées pour des soins spécifiques comme il en existe dans d'autres spécialités, par exemple les produits uniservice en cardiologie.

C'est donc dans une approche de soins intégrés, gérée dans le cadre de protocoles de soins établis par les institutions concernées, que les coûts d'Apligraf MC doivent être pris en considération.

9.3 Coûts prévisibles de la compressothérapie et d'Apligraf MC dans les cas réfractaires

Les résultats des modélisations permettent de penser que l'utilisation d'Apligraf MC pour les cas réfractaires à la compressothérapie confinerait les coûts de ce produit dans des limites acceptables (section 8.3). En effet, lorsque l'efficacité de la compressothérapie est élevée (scénario optimiste, tableaux 6 et 7) et que le traitement par Apligraf MC est réservé aux cas réfractaires à une première compressothérapie, ce scénario se traduit par une épargne.

Le scénario optimiste a recours à une unité d'Apligraf MC, ce qui correspond davantage à la pratique courante que les 3,34 unités utilisées dans l'étude pivot et transposées dans le scénario de base. Et l'utilisation d'une unité rejoint les résultats de l'étude de sensibilité qui fixe à 1,2 unités le seuil d'épargne (figure 1, section 8.3.5).

La planimétrie servant à mesurer la diminution de la surface des ulcères pour identifier dès la 4e semaine les cas réfractaires à la compressothérapie laisse entrevoir un potentiel d'épargne assez important. Les modalités de réalisation de cette approche et celles de son intégration aux pratiques courantes restent cependant à être précisées. La dimension opérationnelle apparaît même prometteuse après quelques vérifications préliminaires auprès d'ingénieurs biomédicaux (annexe 7).

Il faut rappeler qu'un essai comparatif randomisé, multicentrique et pancanadien dont le recrutement des patients s'est terminé le 30 avril 2000 apportera plusieurs éléments de réponse à l'été 2001 aux questions d'ordre clinique et économique encore en suspens sur l'utilisation d'Apligraf MC dans les cas jugés réfractaires à la compressothérapie. Dans l'attente de la publication des résultats qui étayeront les informations disponibles à l'heure actuelle, il y aurait toutefois lieu de prévoir des mécanismes d'achat permettant aux médecins certifiés d'obtenir Apligraf MC sur demande auprès de leurs instances hospitalières à même le budget des fournitures.

L'exemple de la clinique externe de dermatologie du Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) peut servir à illustrer le caractère bien circonscrit de l'utilisation d'Apligraf MC dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse (Dr Richard Cloutier, communication personnelle, juin 2000). Cette clinique est citée à titre illustratif parce qu'elle ne fait pas partie de l'essai comparatif, randomisé et multicentrique en cours (annexe 6), ce qui ne soustrait pas de son bassin de patients les cas admissibles à cet essai et n'amène aucune autre contrainte aux opérations courantes. L'arrivée d'Apligraf MC sur le marché, et son prix élevé, a été l'occasion d'une remise en question de l'approche diagnostique et thérapeutique des ulcères de jambe veineux, notamment des modalités d'application de la compressothérapie.

Il en est résulté qu'en 1999, des 27 patients porteurs d'ulcères de jambe veineux et traités à la clinique externe de dermatologie du CHUQ, deux n'ont pas été traités par compressothérapie (caractère mixte ou artériel

de l'ulcère). Pour les 25 autres, la compressothérapie a été progressive au début (3 couches au lieu de 4) avec quelques exceptions: la compression a été fortement compressive dès le début chez trois patients et la compression a été intermittente (au moyen d'une pompe) chez deux patients.

Ces traitements ont été couronnés de succès dans 19 cas (19/25 = 76 %). Les six cas d'insuccès ont présenté une récidive unique (3) ou multiple (1), une absence de changement (1) ou d'autres conditions (2). À ce jour, depuis l'implantation d'une approche systématisée pour le diagnostic et le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse, le recours à Apligraf MC n'a pas été considéré nécessaire même si les budgets de fournitures de cette clinique permettent une marge de manœuvre suffisante à cette fin, le cas échéant.

Cette situation serait la même dans quelques autres hôpitaux au Québec de sorte qu'un nombre fort limité d'unités d'Apligraf MC aurait été acheté au cours de 1999. Si la situation était généralisée aux cas réfractaires à la compressothérapie, l'ordre de grandeur des coûts d'Apligraf MC dans ces conditions pourrait plafonner à quelques centaines de milliers de dollars par année.

Il y aurait en outre lieu de considérer l'inclusion au budget des fournitures des trousses nécessaires à la compressothérapie, dont le nombre d'unités utilisées au Québec en 1999 pourrait se chiffrer à environ 15 000 (estimations d'après des données internes recueillies auprès des fournisseurs). Ceci représente moins d'un demi-million de dollars, dont une bonne partie figure déjà au budget des fournitures de diverses institutions (hôpitaux, CLSC, etc.), le reste étant défrayé par les patients.

En l'absence cependant d'une standardisation de l'utilisation de ces trousses en dehors des cliniques externes, il serait prématuré de généraliser cette pratique budgétaire et certes prudent de laisser cette décision à chaque CLSC, comme c'est le cas présentement.

9.4 Critères d'homologation à compléter

Dans un cadre plus large, l'exemple d'Apligraf MC peut servir à illustrer la difficulté que présentent la classification et le remboursement de produits issus de la bio-ingénierie tissulaire. Ces produits dont la récolte sera nombreuse au cours des prochaines années se retrouveront plus ou moins dans la même situation.

Une impasse se dessine entre la disponibilité de ces nouveaux produits sur le marché et les limites budgétaires à leur acquisition. Des balises pourraient être plus facilement posées si des données d'ordre économique faisaient d'emblée partie du processus d'homologation. En effet, seuls les critères d'innocuité et d'efficacité démontrées régissent encore l'examen du dossier aux fins d'homologation par Santé Canada, sans prise en compte du coût de ces produits, cette dimension ne faisant pas partie du mandat actuel.

Après quelques explorations sommaires des sites d'analyse de marché accessibles sur l'Internet, on peut chiffrer en milliards de dollars US le marché des produits biologiques et des instruments médicaux, notamment celui des produits d'ingénierie tissulaire et de biotechnologie.

L'inclusion de considérations d'ordre économique dans les critères actuels d'homologation

ne fait pas encore l'objet de délibération dans les travaux courants de l'*International Conference on Harmonization* (ICH), tant pour les médicaments, les produits biologiques et les

instruments médicaux. Issu de la volonté d'importants organismes gouvernementaux de réglementation aux États-Unis, au Japon et en Europe - le Canada comme plusieurs autres pays ne participe qu'en observateur interactif aux réunions - l'ICH a pourtant accompli depuis dix ans de grands progrès dans la standardisation et l'accélération du processus d'homologation des produits pharmaceutiques à l'échelle mondiale. L'absence totale de la dimension économique des préoccupations actuelles et futures des législateurs mondiaux dans ce domaine laisse certes songeur quant à l'impact de cette absence.

Dans un contexte où les ressources financières limitent de plus en plus les marges de manœuvre des systèmes de santé, le fardeau de la preuve du coût-efficacité d'un nouveau produit semble encore laissé aux organismes payeurs. Et ceux-ci se retrouvent souvent dépourvus d'informations pertinentes ou de leviers administratifs, voire légaux, pour contrer les pressions constantes des fabricants, des fournisseurs et des utilisateurs potentiels. Des représentations auprès de Santé Canada devraient être amorcées ou accentuées, le cas échéant.

10. CONCLUSIONS

La présente évaluation visait à préciser les conditions optimales de l'utilisation d'Apligraf MC dans le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Ce substitut de peau humaine à deux couches issu de l'ingénierie tissulaire a été homologué par Santé Canada et classé parmi les instruments médicaux. L'analyse fait d'abord ressortir clairement que la place de ce produit s'inscrit dans une approche générale et des modalités de prise en charge des ulcères de jambe préalablement bien identifiées. Or ces éléments suscitent actuellement une profonde réflexion aux échelons international, canadien et québécois.

10.1 Compressothérapie et traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse

À l'échelon international, des efforts de systématisation des approches diagnostiques et thérapeutiques ont fait l'objet de publications toutes récentes. Il suffit de mentionner à nouveau la contribution du Scottish Intercollegiate Guidelines Network sur une évaluation globale du patient et une démarche diagnostique rigoureuse ainsi que les analyses systématiques du réseau de collaboration Cochrane. Ces analyses, tout en mettant en évidence les limites méthodologiques des essais cliniques étudiés, concluent que la compressothérapie est plus efficace pour traiter les ulcères de jambe d'origine veineuse que l'absence de celle-ci. Pour l'ensemble des autres traitements, les données actuelles ne sont en règle générale pas suffisamment probantes pour recommander de préconiser ou d'abandonner l'un ou l'autre, à quelques exceptions près, notamment la pentoxifylline dont l'efficacité a été démontrée.

Au Canada, un consensus d'experts de plusieurs provinces, dont le Québec, abonde dans le même sens, à quelques variantes près sur certaines modalités diagnostiques. Les experts préconisent la compressothérapie et précisent la marche à suivre pour l'utilisation d'Apli-graf MC.

Au Québec, la situation évolue rapidement. D'abord, on note que de plus en plus de cliniques spécialisées reconsidèrent leur approche de traitement des ulcères de jambe en faveur d'un meilleur usage de la compressothérapie. De plus, le personnel infirmier peut bénéficier depuis quelques années de cours de formation continue de niveau universitaire, mis sur pied en collaboration avec les fournisseurs de trousses de compressothérapie. L'information pertinente se retrouve également dans les manuels de soins à domicile préparés par les CLSC. Toutefois, le tableau d'ensemble québécois demande à être précisé, puisqu'il n'existe pas de données solides sur la prévalence et le traitement des ulcères de jambe, ni sur le coût des traitements.

Pour les besoins de l'analyse, il a fallu néanmoins tenter de chiffrer cette prévalence en se basant sur des approximations dérivées principalement d'estimations européennes ou australiennes et recoupées avec des opinions d'experts et intervenants québécois. Ainsi, le nombre d'ulcères de jambe d'origine veineuse pourrait se situer entre environ 5 000 et environ 11 000 au Québec.

10.2 Apport d'Apligraf MC

Qu'en est-il maintenant de l'utilisation potentielle d'Apligraf MC dans le contexte québécois? L'évaluation montre que l'arrivée sur le marché de ce nouveau produit suscitait un grand questionnement quant à son impact économique éventuel dans l'hypothèse où

chaque ulcère prévalent devait être traité avec ce produit, en requérant 3,34 unités en moyenne selon la seule étude valide réalisée, au prix de 950 $ l'unité. De plus, apparaissaient d'autres utilisations potentielles de ce « pansement biologique » sans toutefois que des données puissent en préciser l'importance.

Cette interrogation était d'autant plus accentuée que les conditions d'utilisation d'Apligraf[MC] ne semblaient pas clairement définies dans la monographie canadienne: l'indication apparaît très générale quant au traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse. Par ailleurs, la monographie américaine approuvée en mai 1998 apportait une importante précision : Apligraf[MC] s'utilise avec une compressothérapie reconnue, pour traiter des ulcères de jambe veineux réfractaires à une première compressothérapie. Cette forte nuance venait en quelque sorte renchérir les recommandations du distributeur canadien qui préconisait déjà cette ligne de conduite dans la documentation d'appui du produit.

Toutefois, les données cliniques et économiques sont encore insuffisantes pour documenter ces recommandations. Il faudra donc attendre la publication à l'été 2001 des conclusions d'une étude clinique d'envergure pour confirmer ou infirmer les intrants des modélisations actuelles, sur lesquelles repose encore l'argumentation sous-jacente à l'emploi d'Apligraf[MC].

Par ailleurs, les efforts faits par les cliniques spécialisées de traitement des plaies pour optimiser l'application de la compressothérapie dans la prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe d'origine veineuse pointent vers des taux de succès tels que les grands besoins en Apligraf[MC] initialement perçus se sont trouvés fortement amenuisés. Il y a lieu de rappeler l'exemple de la clinique externe de dermatologie du Centre hospitalier universitaire de Québec qui, en 18 mois, n'a requis aucune unité d'Apligraf[MC], bien qu'une réserve budgétaire ait été disponible le cas échéant, à même le budget de fournitures. Dans ce centre hospitalier, l'utilisation de cette fourniture spécialisée est régie dans un encadrement à la fois clinique et administratif.

Cet exemple indique que les besoins éventuels en Apligraf[MC] pourraient se limiter à quelques unités par année dans la clinique citée et qu'une telle situation pourrait se retrouver dans les autres cliniques où œuvrent des médecins certifiés. Selon ce scénario dans lequel l'utilisation d'Apligraf[MC] est réservée pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à une première compressothérapie, l'impact général sur les coûts ne dépasserait pas quelques centaines de milliers de dollars par année.

10.3 Fondements de l'utilisation optimale d'Apligraf[MC]

À la lumière des constats de la présente évaluation, on peut tirer les conclusions préliminaires suivantes quant aux volets clinique et économique du traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse et quant à l'utilisation d'Apligraf[MC] :

Volet clinique :

- l'évaluation des patients et la démarche diagnostique doivent être effectuées de façon appropriée;
- le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse par compressothérapie est plus efficace que l'absence de celle-ci;
- une compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée procure une guérison plus rapide que la compressothérapie seule;
- la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée épargne un plus grand nombre

de jours d'ulcération que la compressothérapie seule.

Volet économique :

En l'absence de données validées, les énoncés suivants restent provisoires :

- la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée encourt des coûts fort élevés pour réduire le nombre de jours d'ulcération;
- la compressothérapie avec Apligraf[MC] réservée aux cas réfractaires à une première compressothérapie est moins coûteuse que la compressothérapie avec Apligraf[MC] d'emblée et peut même présenter un potentiel d'épargne pour le système de santé selon un scénario optimiste;
- l'identification par planimétrie dès la 4e semaine de traitement des cas qui seront réfractaires à une première compressothérapie et l'ajout d'Apligraf[MC] au traitement peut générer une épargne supplémentaire.

10.4 Recommandations

Bien que ces conclusions doivent, particulièrement au plan économique, être validées par des données probantes additionnelles, l'*Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* émet les recommandations suivantes :

- favoriser d'une part la poursuite des efforts pour généraliser la prise en charge des patients souffrant d'ulcères de jambe selon l'approche préconisée par les consensus d'experts et favoriser d'autre part le recours à la compressothérapie pour le traitement des ulcères de jambe d'origine veineuse;
- reconnaître dans les milieux cliniques et administratifs le rôle potentiel d'Apligraf[MC] dans les cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse réfractaires à une première compressothérapie et le potentiel d'épargne dans ces cas;
- poursuivre la gestion serrée de l'utilisation d'unités d'Apligraf[MC] par des médecins certifiés œuvrant dans des cliniques externes de centres hospitaliers, lesquels prévoient ou auront à prévoir un budget spécifique pour cette fourniture spécialisée;
- faciliter la dissémination des protocoles cliniques et administratifs sur l'emploi d'Apligraf[MC] qu'ont élaborés et implantés certains centres hospitaliers pour que d'autres établissements puissent les prendre en considération et les adapter le cas échéant à leurs politiques internes;
- assurer le suivi des développements en cours sur les indications d'Apligraf[MC] et effectuer une mise à jour du présent rapport après la parution à l'été 2001 des résultats de l'essai comparatif randomisé multicentrique et pancanadien;
- amorcer les recherches nécessaires pour dresser le portrait épidémiologique des ulcères de jambe au Québec et documenter l'efficacité pratique et les coûts des diverses modalités de traitement tant en milieu clinique que dans les CLSC et à domicile.

ANNEXE 1 :
ÉPIDÉMIOLOGIE DES ULCÈRES DE JAMBE

ANNEXE 1 : EPIDEMIOLOGIE DES ULCERES DE JAMBE

Tableau A.1.1 : Prévalence des ulcères de jambe actifs (incluant ulcères de pied)

POPULATION	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Population générale	0,148	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1985
	0,11	Australie	238 000/259	Baker et Stacey, 1994
	0,1-0,3	Mondialement	(non mentionné)	Gillies et Ruckley, 1996
	0,18	Royaume-Uni	(n.m.)	Cornwall *et al.*, 1986
	0,5-1	Europe et occident	(n.m.)	Labropoulos *et al.*, 1995, citant Callam *et al.*, 1985 et Cornwall, 1983
	0,12	Stockholm, Suède	241 804/294	Ebbeskog *et al.*, 1996
	0,1-0,3	Royaume-Uni	(pop. gén.)	Callam, 1992, citant Baker *et al.*, 1991; Callam, 1987; Cornwall *et al.*, 1986; Henry, 1986; Nelzen *et al.*, 1991 et Widmer, 1978
	0,3	Conté de Skaraborg	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1991
	0,46-0,77	Malmö et Skaraborg	507 453/12 000	Nelzen *et al.*, 1996
	0,06-0,2	Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
Population adulte (> 15 ans)	0,015	Royaume-Uni	(pop. gén.)	Thomas, 1998
	0,3	Skaraborg	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1991
> 45 ans	0,19	Région de Newcastle	107 400/206	Lees et Lambert, 1992
51-60 ans	0,8	Northwick Park	198 900/ 357	Callam, 1992, citant Cornwall, 1990
50-59 ans	0,38(h)*-0,46(f)	Perth, Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	0,9	Malmö et Skaraborg, Suède	53 089	Nelzen *et al.*, 1996
61-70 ans	3,0	Northwick Park	198 900/ 357	Callam, 1992, citant Cornwall, 1990
60-69 ans	1,5(h)-1,3(f)	Perth, Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	1,5	Malmö et Skaraborg, Suède	57 127	Nelzen *et al.*, 1996
71-80 ans	7,0	Northwick Park	198 900/ 357	Callam, 1992, citant Cornwall, 1990
70-79 ans	3,3(h)-4,0(f)	Perth, Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	1,5	Malmö et Skaraborg, Suède	46 310	Nelzen *et al.*, 1996
80-89 ans	3,2	Malmö et Skaraborg, Suède	21 867	"
> 80 ans	21	Northwick Park	198 900/ 357	Callam, 1992, citant Cornwall, 1990
	8,3(h)-9,1(f)	Perth, Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
Chez les diabétiques	3,5		104 (diab.) + 278 (non-diab.)	Nelzen *et al.*, 1993

* (h) = hommes (f) = femmes

Tableau A.1.2 : Prévalence des ulcères de jambe actifs (au dessus du pied)

POPULATION	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Population générale	0,18	Région de Harrow	200 000/357	Cornwall *et al.*, 1986
	0,148	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1987
	0,11	Perth, Australie de l'Ouest	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
Population adulte	1,52 (ujv* seul)	Dublin	2 012 ménages/89	Henry, 1986
25-44 ans	0,36 (ujv seul)	Dublin	2 012 ménages/89	"
> 40 ans	0,38	Région de Harrow	200 000/357	Cornwall *et al.*, 1986
45-64 ans	2,81 (ujv seul)	Dublin	2 012 ménages/89	Henry, 1986
> 60 ans	0,33	Perth, Australie de l'Ouest	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
65-74 ans	3,5(h)-6,3(f)	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1987
	4,9(h)-8,1(f)	Skaraborg	270 800/827	"
> 65 ans	4,71 (ujv seul)	Dublin	2 012 ménages/89	Henry, 1986
74-85 ans	5,1(h)-11,6(f)	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1987
	15,6(h)-23,8(f)	Skaraborg	270 800/827	"
>85 ans	7,2-18,9	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	"
	33,3-34,5	Skaraborg	270 800/827	"

* ujv = ulcères de jambe veineux

Tableau A.1.3 : Prévalence des ulcères de jambe actifs (tous les ulcères de jambe / ulcères de jambe veineux)

POPULATION	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
	Tous les uj / ujv			
	0,105 / 0,062	Perth	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	0,148 / 0,112	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1985
	0,180 / 0,146	Northwick Park	198 900/357	Cornwall, 1990
	- / 1,52	Dublin	2 012 ménages/89	Henry, 1986
	0,305 / 0,220	Conté de Skaraborg	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1991

Tableau A.1.4 : Prévalence des ulcères de jambe actifs ou guéris

POPULATION	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Population générale	0,8	Edimbourg	549 patients	Dale *et al.*, 1983
	0,06	Perth, Australie	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	1-1,3	Données R.-U., extrapolées aux É.-U.		Alexander House Group, 1992; Callam *et al.*, 1985 et Widmer, 1978
	1,8	Malmo et Skaraborg, Suède	507 453/12 000	Nelzen *et al.*, 1996
Population adulte (>15 ans)	1,0	Edimbourg	549 patients	Dale *et al.*, 1983
	1,0	Suède	(non mentionné)	Fowkes, 1996; Nelzen *et al.*, 1996 et 1994
	1,0 (0,8-1,2)	Klatov, Tchécoslovaquie	15 060/153	Bobek *et al.*, 1966
	1,17	Suède	(pop. gén.)	Nelzen *et al.*, 1996
	1,0	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1978
	2,1	Malmo et Skaraborg, Suède	507 453/12 000	Nelzen *et al.*, 1996
	2,7	Tubingen	(non mentionné)	Nelzen *et al.*, 1996, citant Fischer, 1981
41 à 50 ans	0,03	Harrow, Royaume-Uni	200 000/ 100 patients (193 ulcères)	Cornwall *et al.*, 1990
50-89 ans	2,0	Malmo et Skaraborg, Suède	507 453/12 000	Nelzen *et al.*, 1996
> 65 ans	3,6	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Dale *et al.*, 1983
	4,8 (1)	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1978
	3,6	Edimbourg	549 patients	Dale *et al.*, 1983
> 80 ans	2,07	Harrow, Royaume-Uni	200 000/ 100 patients (193 ulcères)	Cornwall *et al.*, 1990
Patients souffrant d'anomalies veineuses périphériques	4 %	Munich	1 000 patients externes/37	Callam, 1992, citant Eberth-Willershausen *et al.*, 1984

Tableau A.1.5 : Prévalence des changements cutanés

CHANGEMENT CUTANÉ	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Population générale				
- Hyperpigmentation (avec varices)	5,7	Brésil	Pop. avec varices	Maffei *et al.*, 1986
- Eczéma	1,4	Brésil	Pop. avec varices	"
- Dilatation des veines sous-cutanées et hyper/hypopigmentation	8,7-9,6	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer 1978; Widmer, 1992
- Hyperpigmentation, eczéma et œdème	3,0-3,7	Étude de Tecumseh	6 389 (> 10 ans)	*
30-39 ans				
- Hyperpigmentation, eczéma et œdème	1,8	Étude de Tecumseh	6 389 (> 10 ans)	*
> 70 ans				
- Hyperpigmentation, eczéma et œdème	20,7	Étude de Tecumseh	6 389 (> 10 ans)	*

* Anick Bérard, Centre d'épidémiologie clinique et d'études communautaires de l'Hôpital Général Juif, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill, communication personnelle, août 1998.

Tableau A.1.6 : Localisation des ulcères de jambe

LOCALISATION	PROPORTION (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Mollet	30,8	Mid Essex	331 patients	Purvis, 1998
Bas de la jambe (« gaiter »)	44,3	"	"	"
Pied	24,1	"	"	"
Autre ou non spécifié	0,6	"	"	"

Tableau A.1.7 : Prévalence d'anomalies veineuses périphériques

ANOMALIE	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Sans importance	25 %	Munich	1 000 patients externes/37	Callam, 1992, citant Eberth-Willershausen *et al.*, 1984
Importante	10 %	"	"	"
Pathologique	15 %	"	"	"

Tableau A.1.8 : Incidence des ulcères de jambe

AFFECTIONS CONCOMITANTES	INCIDENCE (%)	PAYS OU REGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Ulcères de jambes veineux				
Dans la population générale	0,02	Suisse	4 529/45	Widmer, 1992
Dans la population de 45 ans et +	0,35	Newcastle, R.-U.	107 400/206	Lees et Lambert, 1992
Dilatation des veines sous-cutanées, de l'hyper et hypopigmentation	1,4	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1978; Widmer, 1992
Ulcères en association avec autres affections (suivi)				
Patients avec varices	0,002	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1992
Patients avec varices sévères	0,02	Bâle, Suisse	4 529/45	"
Patients avec thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire	0,005	Perth, Australie de l'Ouest et Copenhague, Danemark		*

* Anick Bérard, Centre d'épidémiologie clinique et d'études communautaires de l'Hôpital Général Juif, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill, communication personnelle, août 1998

Tableau A.1.9 : Ulcères de jambe : ratio femmes-hommes

	PAYS OU RÉGION	RATIO F : H	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS (ULCÈRES)	RÉFÉRENCES
Tous les ulcères	Lothian et Forth	2,8 : 1	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1985
	Skaraborg	1,75 : 1	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1991
	Perth, Australie	1,8 : 1	238 000/259	Baker *et al.*, 1991
	Northwick Park	2,2 : 1	198 900/357	Peters, 1998, citant Cornwall, 1990
	Perth, Australie	1,9 : 1	238 000/ 259 (304)	Baker et Stacey, 1994
Ulcères au-dessus du pied	Région de Harrow	2,1 : 1	200 000/357	Cornwall *et al.*, 1986
	Lothian et Forth	2,46 : 1	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1987
Ulcères chroniques veineux au-dessus du pied	Bâle	1 : 1	4 529/45	Widmer, 1978
	Dublin	2,1 : 1	2 012 ménages/89	Henry, 1986
Ulcères chroniques veineux (tous):	Perth, Australie	1,8 : 1	238 000/ 259 (304)	Baker et Stacey, 1994
	Klatov	1,5 : 1	15 060/153	Bobek *et al.*, 1966
	Gothenberg	1,5 : 1	< 500 000/970	Andersson *et al.*, 1984
	Munich	1 : 1	1 000/37	Callam, 1992, citant Eberth-Willershausen *et al.*, 1984
	Suède	1,6 : 1	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1994
	Boston	1 : 1,4	93 patients	Scott *et al.*, 1995

Tableau A.1.10 : Prévalence de différentes origines des ulcères de jambe

ORIGINE	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Veineuse	73	Skaraborg, Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1991
	75	Non applicable (revue de littérature)		Peters, 1998
	54	Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1994
	42	Stockholm, Suède	241 804 / 294	Ebbeskog *et al.*, 1996
	62	Northampton, R.-U.	134 ulcères	Musgrove *et al.*, 1998
	48,9	Mid Essex, R.-U.	331 patients	Purvis, 1998
	37	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
personnes âgées	70-90	(non mentionné)	(non mentionné)	Goodfield, 1997, citant Ryan *et al.*, 1992
Artérielle	8	Skaraborg, Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1991
	3	Northampton, R.-U.	134 ulcères	Musgrove *et al.*, 1998
	20	Bridgend, R.-U.	(non mentionné)	Thomas, 1998
	12,8	Mid Essex, R.-U.	331 patients	Purvis, 1998
	0	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
(artérielle et diabétique)	9	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	"
personnes âgées	5-20	(non mentionné)	(non mentionné)	Goodfield, 1997, citant Ryan *et al.*, 1992
Diabétique	3	Skaraborg, Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1991
	6,9	Mid Essex, R.-U.	331 patients	Purvis, 1998
	13	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
personnes âgées	2-5	(non mentionné)	(non mentionné)	Goodfield, 1997, citant Ryan *et al.*, 1992
Traumatisme mineur	2	Skaraborg, Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1991
	3	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
Vasculite personnes âgées	2-5	(non mentionné)	(non mentionné)	Goodfield, 1997, citant Ryan *et al.*, 1992
Métabolique personnes âgées	1	"	"	"
Néoplasie personnes âgées	1	"	"	"
Pression	9	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
Mixte (veineuse et artérielle)	15	Northampton, R.-U.	134 ulcères	Musgrove *et al.*, 1998
	13	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
	15,8	Mid Essex, R.-U.	331 patients	Purvis, 1998
Lyphoedème	5,6	Mid Essex, R.-U.	331 patients	"
Autres	20	Northampton, R.-U.	134 ulcères	Musgrove *et al.*, 1998
	5,8	Mid Essex, R.-U.	331 patients	Purvis, 1998
	14	Skaraborg, Suède	270 800 / 827	Nelzen *et al.*, 1991
Cause unique	7	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	Nelzen *et al.*, 1996
multifactorielle	5	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients	"

Tableau A.1.11 : Prévalence de diverses maladies concomitantes aux ulcères de jambe

MALADIE CONCOMITANTE		PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Diabète					
- ulcères veineux (ujv)		18(9)	Suède	382 patients (206 ujv)	Nelzen *et al.*, 1997
		27(33)	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients, (44 ujv)	Nelzen *et al.*, 1996
- ulcères artériels (uja)		47(56)	Suède	382 patients (84 uja)	Nelzen *et al.*, 1997
Maladie vasculaire périphérique chez les patients diabétiques		(67)	"	104(diab.) +278 (non-diab.)	Nelzen *et al.*, 1993
Maladie vasculaire périphérique chez les patients non-diabétiques		(42)	"	"	"
Atteinte artérielle chez les patients diabétiques		(72)	"	"	"
Atteinte artérielle chez les patients non-diabétiques		(45)	"	"	"
Hypertension	(ujv)	61(30)	"	382 patients(206 ujv)	Nelzen *et al.*, 1997
	(uja)	25(30)	"	382 patients (84 uja)	"
«Angine de poitrine »	(ujv)	30(15)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	16(19)	"	382 patients (84 uja)	"
Infarctus du myocarde	(ujv)	18(9)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	13(16)	"	382 patients (84 uja)	"
Claudication intermittente	(ujv)	22(11)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	20(24)	"	382 patients (84 uja)	"
Arthrite	(ujv)	89(43)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	28(33)	"	382 patients (84 uja)	"
Thombose veineuse profonde	(ujv)	76(37)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	8(10)	"	382 patients (84 uja)	"
Varices	(ujv)	117(57)	"	382 patients(206 ujv)	"
		18	Malmö et Skaraborg, Suède	82 patients, 44 ulc.	Nelzen *et al.*, 1996
	(uja)	23(27)	"	382 patients (84 uja)	Nelzen *et al.*, 1997
Œdème de la jambe	(ujv)	136(66)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	43(51)	"	382 patients (84 uja)	"
Dépendance à la cigarette	(ujv)	49(24)	"	382 patients(206 ujv)	"
	(uja)	24(29)	"	382 patients (84 uja)	"

Tableau A.1.12 : Temps de guérison pour la plupart des ulcères de jambe

TEMPS DE GUÉRISON	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
1 an	la plupart	Lothian et Forth Valley	1 000 000/1 477	Callam *et al.*, 1985
5 ans	12 %	"	"	"
10 ans	10 %	"	"	"

Tableau A.1.13 : Prévalence des rechutes

RECHUTES	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Ulcères non veineux	45 %	Suède	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1994
	33 %	(non mentionné)	600 (827 membres)	Mayberry *et al.*, 1991
	26 %	Dublin 8, Irlande	126	Dinn et Henry, 1992
Ulcères veineux	72 %	Suède	270 800/827	Nelzen *et al.*, 1994
1 fois	33 %	Étude écossaise	(non mentionné)	Cité par Bérard *et al.*, 1998
	24 %	Étude australienne	(non mentionné)	"
2-3 fois	32 %	Étude écossaise	(non mentionné)	"
	31 %	Étude australienne	(non mentionné)	"
4 fois et plus	35 %	Étude écossaise	(non mentionné)	"
	44 %	Étude australienne	(non mentionné)	"
En 3 mois	49 %	Hampstead, Londre	39 patients (89 ulcères)	Monk et Sarkany, 1982
En 1 an	69 %	Hampstead, Londre	39 patients (89 ulcères)	"
	26 %	Riverside	166	Moffatt et Franks , 1995
	69 %	(non mentionné)	(non mentionné)	Moffatt *et al.*, 1992; Wright *et al.*, 1991; Monk et Sarkany, 1982
En 18 mois	31 %	Riverside	166	Moffatt et Franks, 1995
En 7 ans (même jambe)	53 %	Harrow	200 000 / 357	Peters, 1998, citant Cornwall, 1990
En 7 ans (autre jambe)	18 %	"	"	"
En 1 an, après chirurgie	3 %	France, Belgique, Italie et Canada	1 531/24	*
En 1 an, après greffe de peau	28 %	"	"	*
En 1 an, après compression	6 %	"	"	*

* Anick Bérard, Centre d'épidémiologie clinique et d'études communautaires de l'Hôpital Général Juif, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill, communication personnelle, août 1998

Tableau A.1.14 : Prévalence des séquelles permanentes dues aux maladies veineuses
(telles que l'œdème et les changements trophiques)

	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
	3,4 % (f) et 1,9 % (h)	Klatov, Tchécoslovaquie	15 060/153	Bobek *et al.*, 1966

Tableau A.1.15 : Facteurs de risque des ulcères de jambe

FACTEURS DE RISQUE	PRÉVALENCE (%)	PAYS OU RÉGION	POPULATION ÉTUDIÉE / PATIENTS	RÉFÉRENCES
Sexe		France, Belgique, Italie et Canada	1 531/24	*
Âge		"	"	*
Antécédents de varices		"	"	*
Antécédents de thrombose veineuse Profonde	55,5	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1978
		France, Belgique, Italie et Canada	1 531/24	*
Maladies artérielles		"	"	*
Traumatismes mineurs et arthrite		"	"	*
Insuffisance veineuse chronique	15	Bâle, Suisse	4 529/45	Widmer, 1978

* Anick Bérard, Centre d'épidémiologie clinique et d'études communautaires de l'Hôpital Général Juif, Département d'épidémiologie et biostatistique, Université McGill, communication personnelle, août 1998

ANNEXE 2 :
INDICE DE PRESSION CHEVILLE-BRAS AU DOPPLER

ANNEXE 2 : INDICE DE PRESSION CHEVILLE-BRAS AU DOPPLER

Tableau A.2.1 : Indication

La compression est indiquée pour les ulcères veineux dont l'index de pression cheville-bras (ABPI) est:	RÉFÉRENCES
>0,8	Moffat, 1992
>0,85	Ghauri *et al.*, 1998
>0,8	Morrell, 1998
>0,9	Nelzen *et al.*, 1997 (voir définitions)
>0,7	Lopez *et al.*, 1998
>0,8	Guillaume, 1995 (Consensus OSLO)
>0,6	Sieggreen *et al.*, 1998
>0,8	Franks *et al.*, 1999b
>1,0	Thomas, 1998

Tableau A.2.2 : Contre-indication

La compression est contre-indiquée pour les ulcères veineux, dont l'index de pression cheville-systolique (ASPI) est:	REFERENCES
< 0,6-0,8	Goodfield, 1997
≤ 0,7-1,01	Lopez, 1998

Tableau A.2.3 : Interprétation de l'ABPI

ABPI:	Signification de l'index de pression cheville-bras (ABPI):	RÉFÉRENCES
≥ 1,2	Calcification artérielle	Hislop, 1997
> 1	Apport artériel normal	
	Affection artérielle	
< 0,9	Mineure	
0,8 – 0,6	Importante	
≤ 0,5	Grave	
≥ 0,8	*Compression applicable*	

Interférences à l'ABPI (pouvant fausser le résultat)

Diabète
Calcification artérielle
Œdème

ANNEXE 3 :
SUBSTITUTS DE PEAU HUMAINE

ANNEXE 3 : SUBSTITUTS DE PEAU HUMAINE

Tableau A.3 : substituts de peau humaine

	APLIGRAF [MC]	DERMAGRAFT [MC]	DERMAGRAFT-TC [MC]	Peau artificielle INTEGRA [MC]
Compagnie (fabricant: distributeur)	Organogenesis: Novartis	Advanced Tissue Sciences: Smith & Nephew	Advanced Tissue Sciences: Smith & Nephew	Chiron / J&J: Ortho-McNeil
Description	Peau humaine vivante créée par ingénierie tissulaire Deux couches: derme/épiderme	Couche dermique sur maille synthétique Fibroblastes seulement Sans épiderme (kératinocytes)	Couverture protectrice temporaire Synthétique (boucles en nylon) espacée de fibroblastes Doit être enlevée en 1 à 2 semaines (corps étranger non absorbable)	Fabriquée à partir de collagènes bovins et matériaux synthétiques Enlevée après 10 jours et remplacée par une greffe autologue
Première indication (homologuée ou en attente)	Ulcères de jambe d'origine veineuse (ujv)	Ulcères de pied diabétiques (upd)	Brûlures graves	Brûlures graves
Statut	Homologation du FDA pour UJV et UPD Homologation canadienne pour UJV	En attente au FDA pour les UPD	Homologation du FDA 3/97	Homologation du FDA 3/96

Source : American Venous Forum, 1997; mis à jour en juillet 2000

ANNEXE 4 :
TRAITEMENTS DES ULCÈRES DE JAMBE

ANNEXE 4 : TRAITEMENTS DES ULCERES DE JAMBE

Tableau A.4.1 : Compressothérapie

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Types au-dessous et au-dessus du genou 106 patients: 30-40 mm Hg sous le genou; 8 patients: 30-40 mm Hg au dessus du genou; 3 patients: 40-50 mm Hg sous le genou et 2 patients: 20 mm Hg. Bas remplacé aux 6 mois ou avant, si desserré	Cohorte rétrospective 119 patients atteints d'ulcères veineux (de stase)	Guérison à 100 % 105/119 (93 %)	5,3 mois	29 % (sur 5 ans)	Mayberry *et al.*, 1991
Scholl soft grip (préhension faible) 19,2 mm Hg à la cheville, 12,8 mm Hg au mollet et 10,9 mm Hg à la cuisse. Bas remplacé lorsque nécessaire, au suivi (3 mois)	Cohorte prospective 126 patients récemment guéris par injections sclérosantes + compression Après 5 ans, il ne restait que 105 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	33/105 (26 %)	Dinn et Henry, 1992
Scholl ou Medi Class II, sous le genou 23 mm Hg à la cheville Bandage remplacé à chaque suivi (3 mois)	Étude randomisée et contrôlée 166 patients récemment guéris	(non mentionné)	(non mentionné)	26 % en 1 an et 51 % en 18 mois (% de l'incidence de la récurrence)	Moffatt et Franks, 1995
Compression multicouche Bandage non adhérent, bourdonnet de gaze, botte d'Unna, et enveloppe élastique auto-adhérente	Étude comparative, prospective, multicentrique et randomisée 136 patients atteints d'ulcères de jambe d'origine veineuse	71 non guéris vs 65 guéris 0,0859 cm/sem 0,0730 cm/sem 0,0691 cm/sem	 4 semaines 12 semaines 24 semaines	(non mentionné)	Sabolinski et Falanga, 1999b
Botte d'Unna					
a) Synthederm (pansement hydrophile occlusif en mousse polyurethane) vs b) Botte d'Unna	Étude comparative prospective randomisée (12 mois) 36 patients	Guérison à 100 % a) 7/17 (41,2 %) ⇒ b) 18/19 (94,7 %)	12 mois	(non mentionné)	Rubin *et al.*, 1990
a) DuoDerm vs b) Botte d'Unna	Étude randomisée (6 mois) 66 patients, 69 ulcères	a) 15/39 (38 %) b) 21/30 (70 %)		(non mentionné)	Kikta *et al.*, 1988
a) Botte d'Unna vs b) DuoDerm CGF (ConvaTec) enveloppé d'une compression Coban (3M)	Comparaison randomisée 30 patients	a) 6/14 (43 %) ⇒ b) 8/16 (50 %)	14 mois	(non mentionné)	

Tableau A.4.1 : Compressothérapie (suite)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Système « UlcerCare » (Jobst, Toledo, OH) 1) bandage de polyuréthane, appliqué directement à l'ulcère et remplacé quotidiennement; 2) bas blanc comme revêtement extérieur (10-15 mm Hg), porté par-dessus le bandage et 3) bas compressif à fermeture extérieure (30 mm Hg), porté pendant les heures de marche	Étude prospective 53 patients atteints d'insuffisance veineuse profonde ou d'ulcères veineux	(non mentionné)	Médian: 6 semaines; Moyen: 10 semaines	23/73 (1 seule récurrence); 3/73 (2 récurrences); 2/73 (3 récurrences) et 1/73 (4 récurrences) Au total, 32 ulcères ont rechuté	Samson et Showalter, 1996
Bas Scholl vs bas DuoMed 23 mm Hg à la cheville	Étude randomisée 166 patients dont l'ulcère a guéri récemment (veineux ou artériel) 92 patients assignés à DuoMed (a) et 74 à Scholl (b)	(non mentionné)	8 mois	a) 24 % b) 32 %	Franks *et al.*, 1995
Haute compression à 4 couches	Clinique évaluative 438 patients (514 ulcères veineux) traités dont 28 atteints de diabète	62 %	2 ans Médian 55 semaines	(sur 318 guéris) 81 % : sans récurrence 13 % : 1 récurrence + guérison 2 % : 2 récurrences + guérison 5 % : 2 récurrences (sans guérison)	Thomson *et al.*, 1996
Haute compression à 4 couches vs à élasticité minimale	Étude prospective randomisée 53 patients (64 ulcères) 32 ulcères assignés (a) au bandage 4-couches et 32 ulcères (b) au bandage à élasticité minimale	a) 55 % b) 57 %	1 an	(non mentionné)	Scriven *et al.*, 1998a

Tableau A.4.1 : Compressothérapie (suite)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
	Revue de littérature				(cités par Nelson, 1997)
a) haute compression à 4 couches vs b) 2 couches	Étude rétrospective 70 patients (ulcères de jambe veineux -ujv)	a) 47 % vs b) 32 %	12 semaines	(non mentionné)	Cameron *et al.*, 1996
a) 4 couches vs b) élasticité minimale vs c) élastocrêpe et élastique tubulaire	Étude randomisée 67 patients (ujv)	a) 44 % vs b) 40 % vs c) 23 %	12 semaines	(non mentionné)	Duby *et al.*, 1993
a) élastique à 3 couches vs b) non élastique à 3 couches	Type d'étude non mentionné 132 patients (ujv)	a) 54 % vs b) 28 %	12 semaines	(non mentionné)	Callam, 1992
a) élastique à 3 couches vs b) crêpe de coton à 3 couches	Type d'étude non mentionné 106 patients (ujv)	a) 64 % vs b) 51 %	12 semaines	(non mentionné)	Données non publiées (Northeast *et al.*, 1990)
a) bas compressif classe 3 vs b) élasticité minimale	Type d'étude non mentionné 50 patients (ujv)	a) 84 % vs b) 52 %	12 semaines	(non mentionné)	Horakova et Partsch, 1994
Bandage non adhérent	Étude prospective randomisée				
a) élasticité maximale vs b) élasticité minimale	34 patients (1er mois)	4/15 (27 %) 1/19 (5 %)	1 mois	(non mentionné)	Danielsen *et al.*, 1998
Le bandage à élasticité maximale a été remplacé tous les 1 à 7 jours, lorsque nécessaire et le bandage à élasticité minimale a été remplacé quotidiennement ou tous les 2 jours	32 patients (6 mois)	9/18 (50 %) 5/14 (36 %)	6 mois		
	27 patients (12 mois)	12/17 (71 %) 3/10 (30 %)	12 mois		
		81 % vs 31 %	12 mois		

Tableau A.4.2 : Chirurgie

TRAITEMENTS	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Opération des veines perforantes					
Procédure Felder (32) Procédure Linton (10) Opération des veines perforantes locales(5) Suivi effectué pendant une moyenne de 8,5 ans par ulcère	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 37 patients, 47 ulcères	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 1 an: 78 %, 2 ans: 64 %, 3 ans: 59 %, 4 ans: 55 % 5 ans: 49 %	Johnson *et al.*, 1985
Procédure endoscopique	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 40 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 1 an: 100 %, 2 ans: 97 %, 3 ans: 97 %	Pierik *et al.*, 1995
Combinée: superficielle et ablation de la veine perforante					
Opération avec diagnostic clinique	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 43 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 3 ans: 74 %	Bradbury *et al.*, 1993
Opération avec reflux profond	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 11 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 1 an: 100 %, après 2 ans: 100 %	Padberg *et al.*, 1996
Reconstruction de la veine profonde					
Procédure Kistner	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 29 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 1 an: 86 %, 2 ans: 80 %, 3 ans 66 %, 4 ans: 62 % et 5 ans: 58 %	Kistner *et al.*, 1996
Procédure Raju	Revue de littérature (Padberg, 1999) - 198 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	Sans récurrence après 1 an: 83 %, 2 ans: 75 %, 3 ans: 70 %; 4 ans: 66 % et 5 ans: 62 %	Raju *et al.*, 1996
Chirurgie de la veine saphène					
Post-op : bandage unique non adhérent, couche de gaze et Tubigrip gradué sous le genou. Guérison des patients (a) débutée durant le mois suivant la chirurgie. Les patients (b) se sont détériorés durant le mois suivant la chirurgie: le pansement a été remplacé par une compressothérapie à 4 couches	Étude comparative 24 patients (25 ulcères veineux): a) 16 avec reflux isolé de la veine saphène, b) 9 avec reflux veineux des systèmes saphènes longs et profonds combinés	(non mentionné)	a) 81 jours b) 3 ulcères guéris (après compresso-thérapie) à 136, 168 et 196 jours 6 non guéris		Scriven *et al.*, 1998b

Tableau A.4.2 : Chirurgie (suite)

TRAITEMENTS	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Traitement par rasage (shave therapy) pour les ulcères persistants	Étude prospective Total de 80 patients (105 ulcères) : 59 patients (76 ulcères) ont été évalués pour résultats à court terme; les premiers 18 patients (26 ulcères)	Succès des greffes 80 % 60/76 (79 %) 59 patients	1 semaine 3 mois (court terme)		Schmeller *et al.*, 1998
Traitement rasage en couches plates à l'aide du dermatome de Schink et recouvrement de la plaie avec un greffon de peau mince en filet	ont été évalués pour résultats à long terme	11/13 12/13 (88 %) 18 patients	2 ans-8 mois 1 an-8 mois (long terme)	3 récurrences dont 2 auraient interrompu la compressothérapie après un résultat court terme favorable	
Excision et greffe de peau					
Greffe autologue Pansement paraffine + compresses de solution salée Médicaments : prophylaxie minitheparin contre la thrombose pendant 3 à 5 jours suivant l'intervention	Étude rétrospective des dossiers et entrevue téléphonique 48 patients atteints d'ulcères de jambe dus à un traumatisme, des varices, une plaie de pression, une infection, le diabète ou une insuffisance veineuse ou artérielle	90 %	Approx 4,5 mois Étendue (0-18)	17 %	Puonti et Asko-Seljavaara, 1998
Greffe cutanée autologue	Évaluation rétrospective à long terme + entrevue 188 patients (144 ayant reçu une ou plusieurs greffes autologues pour un ujv)	Fermeture de la plaie 82,5 % - greffe 97 % - sans greffe	2,2 mois	24,5 % 4,7 mois	Ruffieux, *et al.*, 1997 23 %
Transfert tissulaire (free tissue transfer)	Analyse rétrospective 11 patients (14 ulcères) atteints d'insuffisance veineuse chronique	8/14 stables	30 j. post-op (temps moyen 17 mois)	12/14 après 30 jours 100 % à long terme	Steffe et Caffee, 1998
Greffe de Davies ou « en pincettes »	Étude prospective 25 patients atteints d'ulcères veineux (31 ulcères)	5/31 (16 %) 9/31 (29 %) 1/31 (3 %) 3/31 (10 %) 13 non guéris (42 %)	< 6 semaines 7 à 12 semaines 13 à 24 semaines ≥ 25 semaines	(non mentionné)	Olen *et al.*, 1998

Tableau A.4.3 : Substituts de peau humaine (SPH)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Dermagraft Le groupe témoin a reçu un traitement conventionnel (débridement, contrôle de l'infection, pansement de gaze humecté d'une solution salée et un coussinet d'allègement standardisé. Le groupe Dermagraft a reçu un traitement conventionnel + une application de Dermagraft au jour 0 et puis 1 fois par semaine, jusqu'à 8 applications.	Étude multicentrique 235/281 (109/139 Dermagraft et 126/142 témoins) patients diabétiques atteints d'un ulcère plantaire	38,5 %/31,7 %	Dermagraft : 13 semaines Témoins : 28 semaines	(non mentionné)	Naughton *et al.*, 1997
Apligraf (substitut de peau humaine - SPH) Le groupe témoin a reçu une compressothérapie (bandage non adhérent, un bourdonnet de gaze, une botte d'Unna, et une enveloppe élastique auto-adhérente) appliquée de façon hebdomadaire, pendant les 8 premières semaines. Pour le groupe Apligraf, le SPH a été appliqué directement sur l'ulcère et recouvert d'un bandage non adhérent, d'un bandage en gaze de coton replié en bourdonnet, et de la même enveloppe élastique. Aucun patient n'a reçu plus de 5 applications de SPH.	Étude prospective randomisée 275 patients : (129 témoins / 146 SPH)	Guérison à 100 % SPH : 92/146 (63 %) Témoin 63/129 (48,8 %)	6 mois (Temps moyen de guérison à 100 % : 61 jours (9-233) SPH; 181 jours (10-232) témoins	12 % SPH (12 mois) 15,9 % témoins (12 mois)	Falanga *et al.*, 1998
a) SPH vs b) traitement conventionnel (compression + Botte d'Unna) Le SPH a été recouvert d'un bandage primaire non adhérent et d'un bandage en gaze de coton replié en bourdonnet, puis immobilisé avec une enveloppe élastique auto-adhérente.	Étude clinique multicentrique randomisée 233 patients atteints d'insuffisance veineuse a) 127 SPH vs b) 106 compression	a) 61,4 % b) 44,3 %	57 jours 181 jours	(non mentionné)	Sabolinski *et al.*, 1996

Tableau A.4.3 : Substituts de peau humaine (SPH) (suite)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Apligraf (peau vivante à deux couches- SPH) Groupe LSC: greffe cutanée + enveloppe compressive à 3 couches. Groupe témoin compression multicouches conventionnelle	Étude comparative, prospective, multicentrique et randomisée 120 (72 SPH vs 48 témoins) patients atteints d'ulcères de jambe d'origine veineuse de longue durée	Fermeture complète de la plaie: SPH : 24 % Témoins : 8 % SPH : 47 % Témoins : 19 %	 6 semaines 24 semaines	(non mentionné)	Sabolinski et Falanga, 1999a
Kératinocytes allogéniques en culture, préservés à froid Kératinocytes + compression (peau donneuse obtenue de femmes en santé ayant subi une plastie de réduction mammaire - voir détails dans l'article de Lindgren) vs compression seule pendant 8 semaines	Étude comparative randomisée 27 patients externes (15 traités vs 12 témoins) atteints d'ulcères de jambe veineux	Diminution moyenne de l'ulcère: 35 % traités et 14 % témoins Chez les traités : 8 améliorations, 2 guérisons, 5 détériorations ou sans amélioration Chez les témoins : 6 améliorations, 2 guérisons, 4 détériorations ou sans amélioration			Lindgren *et al.*, 1998

Tableau A.4.4 Traitements médicamenteux

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Oxérutins et rutosides en vue de prévenir la récurrence d'ulcères veineux	Étude randomisée à double insu 298 patients	(non mentionné)	(non mentionné)	58/154 traités vs 56/144 témoins	Neuman *et al.*, 1990
Prostanoïdes a) Prostaglandin E_1 intraveineux, 3 h/jour pendant 6 semaines vs b) placebo	Étude comparative à double insu, avec placebo 42 patients atteints d'ulcères veineux réfractaires au traitement conventionnel	Guérison 100 %: a) 8/20 vs b) 2/22	(non mentionné)	(non mentionné)	Rudofsky, 1990
Oxpentifylline Oxpentifylline 400 mg t.i.d. pendant 6 à 8 semaines	Étude comparative à double insu 59 patients atteints d'ulcères veineux réfractaires au traitement conventionnel (30 traités vs 29 témoins)	Diminution de la surface de l'ulcère 86 % traités et 44 % témoins q	(non mentionné)	(non mentionné)	Dormandy, 1995, citant Weitgasser, 1983
Oxpentifylline ou placebo pendant 6 mois	Étude à double insu 22 patients (12 traités vs 10 témoins)	Amélioration « majeure » 74.9 % traités et 30 % témoins Guérison complète 3 traités et 1 témoin	(non mentionné)	(non mentionné)	Dormandy, 1995, citant Arenas et Atoche, 1988
a) Oxpentifylline + compression conventionnelle vs b) Placebo + compression conventionnelle	Étude comparative et prospective à double insu avec placebo, menée dans 4 centres 80 patients	Guérison complète a) 64 % traités b) 34 % témoins	6 mois	(non mentionné)	Colgan *et al.*, 1990

Tableau A.4.4 : Traitements médicamenteux (suite)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Aloès Boisson de gelée d'aloès (stabilisée à 98 %) : 30 ml fluide, deux fois par jour. Quotidiennement, l'ulcère est irrigué avec de l'eau et une gelée topique d'aloès (comprenant 86 % de gel stabilisant) y est appliqué. L'ulcère est ensuite recouvert d'un bandage imperméable, et d'une compression à élasticité minimale.	Essai pilote limité 7 patients dont l'ulcère de jambe veineux est réfractaire au traitement conventionnel (y compris la greffe de peau) depuis 4 à 15 ans (1 patiente s'est retirée en cours d'étude)	Guérison 100 % : 3/6 Guérison partielle : 1/6 Aucune amélioration : 1/6 Effet secondaire : amélioration de l'état des cheveux, des ongles et de la peau	(non mentionné)	(non mentionné)	Atherton, 1998
Sulfate de zinc oral a) Sulfate de zinc (220 mg) 2 fois par jour vs b) Placebo jusqu'à la guérison ou la fin de l'étude (10 mois)	Étude comparative randomisée, à double insu 42 patients ambulatoires atteints d'ulcères veineux	a) 10/19 (53 %) b) 12/23 (52 %)	10 mois	(non mentionné)	Phillips *et al.*, 1977
a) sulfate de zinc (200 mg) 3 fois par jour pendant 18 semaines vs b) placebo	Étude randomisée à double insu 27 patients atteints d'ulcères de jambe veineux (100-1000 mm^2)	a) 9/13 (69 %) b) 8/14 (57 %)	18 semaines	(non mentionné)	Hallbrook et Lanner, 1972

Tableau A.4.5 : Oxygénothérapie hyperbare

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Oxygénothérapie hyperbare a) OHB 90 mn à 2,5 ATA 5j/7 b) Air 90 mn à 2,5 ATA 5j/7 Pendant 6 semaines (30 séances)	Essai comparatif randomisé en double insu 16 patients atteints d'ulcères de jambe chroniques non diabétiques	Diminution de la surface de l'ulcère: a) 22,0 % b) 3,7 %	4e semaine		Hammarlund et Sundberg, 1994
Mesure de la taille des lésions à 0, 2, 4, 6 et 18 semaines		a) 35,7 % b) 2,7 %	6e semaine		

Tableau A.4.6 : Traitement au laser

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Laser néon à l'hélium (NeHe) a) 4 joules/cm carré vs b) NeHe 4 joules/cm carré + lumière infrarouge vs c) lumière rouge non polarisée et non cohérente à 4 joules/cm carré	Étude randomisée 45 patients dont les ulcères résistent à la thérapie conventionnelle	a) 10/15 (67 %) b) 12/15 (80 %) c) 5/15 (33 %)	(non mentionné)	(non mentionné)	Bihari et Mester, 1989
a) 4joules/cm carré b) Placebo + traitement conventionnel avec nettoyage salin, pâte et bandages de soutien et un guide d'exercice, bihebdomadaire, pendant 12 semaines	Étude randomisée 46 patients avec ulcères de jambe d'origine veineuse	a) 4/23 (17 %) b) 3/23 (13 %)	(non mentionné)	(non mentionné)	Lundeberg et Malm, 1991
Laser gallium à l'arséniure (GaAs) a) 1,96 joules/cm carré vs b) Traitement fictif (placebo) bihebdomadaire pendant 12 semaines + traitement conventionnel avec solution saline, pommade et bandages de soutien (diachylon élastique, pression 15-25 mm Hg) et un guide d'exercice	Étude randomisée 42 patients avec ulcères de jambe d'origine veineuse	a) 13/21 (62 %) b) 11/21 (52 %)	(non mentionné)	(non mentionné)	Malm et Lundeberg, 1991
Laser de source non spécifiée a) Laser vs b) Thérapie à l'ultraviolet Traitement de 10 min., 3 fois par semaine, pendant 4 semaines	Étude randomisée à double insu 6 patients avec ulcères de jambe chroniques d'origine veineuse	Diminution de l'ulcère a) 49,6 % b) 33,6 %	(non mentionné)	(non mentionné)	Crous et Malherbe, 1988

Tableau A.4.7 : Traitement aux ultrasons

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Ultrasonographie à basse fréquence a) Traitement conventionnel (compression) + placebo vs b) Traitement conventionnel + ultrasonographie (flexible, transducteur de son de 30 kHz - 10 min., 3 fois par semaine) pendant 12 semaines	Étude comparative randomisée a simple insu, avec placebo 24 patients externes atteints d'ulcères chroniques veineux 2 patients du groupe témoin ont abandonné après 2 semaines	Diminution de la surface de l'ulcère a) 16,5 % b) 55,4 % Guérison à 100 %: a) 0/12 b) 2/12	12 semaines	Diminution de la surface de l'ulcère (suivi à 3 mois après la dernière visite) a) 70,2 % b) 30,6 %	Peschen *et al.*, 1997

Tableau A.4.8 : Traitement par photons à faible énergie (LEPT)

TRAITEMENT	MÉTHODE DE L'ÉTUDE ET NB DE PATIENTS ÉTUDIÉ	TAUX DE GUÉRISON	TEMPS DE GUÉRISON	TAUX DE RÉCURRENCE	RÉFÉRENCES
Les ulcères ont été traités 3 fois par semaine, pendant 10 semaines, pour un total de 30 traitements (LEPT vs Témoins)	Étude comparative à double insu avec placebo 9 patients externes, atteints d'un total de 12 ulcères de jambe d'origine veineuse	(mm^2/semaine) 19,3/7,5 LEPT 1,46/3,6 Témoins *(% de la surface non guérie après 10 semaines)* 13,8 % LEPT 26,5 % Témoins		(non mentionné)	Gupta *et al.*, 1998

ANNEXE 5 :
COÛTS RELIÉS AUX ULCÈRES DE JAMBE

ANNEXE 5 : COUTS RELIES AUX ULCERES DE JAMBE

Tableau A.5.1 : Coût global des ulcères de jambe veineux pour différents systèmes de santé

COÛTS / ANNÉE	PAYS OU RÉGION / SYST. DE SANTÉ	RÉFÉRENCES
230 à 400 millions de livres sterling (1990-1991)	UK	Bosanquet, 1992
300 à 600 millions de livres sterling	Royaume-Uni	Moffat *et al.*, 1992; Hampton, 1997, citant Cherry, 1990
3 millions de livres sterling	Leeds, Royaume-Uni (pop. 750 000)	Goodfield, 1997
200 millions de livres sterling	Royaume-Uni / NHS	Freak *et al.*, 1995
2,3 milliards de deutsche marks	Allemagne	Fischer *et al.*, 1982; Munnich *et al.*, 1987
2 % des coûts totaux des systèmes de santé de la communauté européenne sont imputables aux ulcères de jambe	Europe	Puonti *et al.*, 1998, citant Laing, 1992; Harris *et al.*, 1993 et Bosanquet, 1992

Tableau A.5.2 : Ventilation des coûts du traitement des ulcères de jambe veineux

PAYS	COÛT MOYEN PAR PATIENT EXTERNE / ANNÉE (incluant médecins + frais généraux)	COÛT MOYEN DES HOPITALI-SATIONS	COÛT TOTAL DES BANDAGES	COÛT TOTAL DES CONSULTATIONS AUPRÈS DE MÉDECINS ET DES PRES-CRIPTIONS	(% TEMPS INFIRMIER) COÛT TOTAL DU TEMPS INFIRMIER CONSACRÉ AUX U.J.V.	COÛT TOTAL (OU PROPORTION %) DES SOINS À DOMICILE	COÛT TOTAL ESTIMÉ DU TRAITEMENT DES U.J.V.	RÉFÉRENCES
É.-U. (en $US)	524	2445 / patient / année	2035 / patient / année (à domicile)	29 (prescr. seulement) 3 (médic. topiques seulement) / patient / année	(non mentionné)	4652 / patient / année	9685 / patient / année	Olin *et al*., 1999
R.-U. (en £)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	2000 / patient / année	Bandolier, 1998
R.-U. (en £, valeur 1990-91)	670-1067 / année	50 millions	50 millions	20 millions	(15 %): 108 millions; (33 %): 240 millions; (40 %): 288 millions	(non mentionné)	*(120 millions + temps infirmier)* (15 %): 228 millions; (33 %): 360 millions; (40 %): 408 millions	Bosanquet, 1992
É.-U.	5 %	(non mentionné)	21 %	< 1 % (prescriptions), < 1 % (méd. topiques)	(non mentionné)	48 %	(non mentionné)	Olin *et al*., 1999

Tableau A.5.3 : Coûts reliés au traitement des ulcères de jambe par compressothérapie

TYPE DE BANDAGE	PAYS	COÛT TOTAL DES FOURNITURES / PATIENT / SEMAINE	COÛT D'UN DIAGNOSTIC / PATIENT	FRAIS GÉNÉRAUX (équipement, locaux, etc.) / PATIENT / SEMAINE	COÛT DU PERSONNEL / PATIENT / SEMAINE	COÛT TOTAL / PATIENT / SEMAINE	COÛT / DIMINUTION (CM) DE L'ULCÈRE / PATIENT	RÉFÉRENCES
Pansement avec vaseline	Allemagne (en DM)	68,14	10,46	4,80	151,29	234,69	482	Augustin *et al.*, 1999
Pansement hydrocolloïde	Allemagne (en DM)	78,98	14,12	2,82	80,43	176,35	300	Augustin *et al.*, 1999

		COÛT DES BANDAGES OU PRODUITS	COÛT D'UNE VISITE EN CLINIQUE	COÛT D'UNE VISITE À DOMICILE	COÛT DES SOINS EN CLINIQUE (OU HÔPITAL)	COÛT DES SOINS À DOMICILE PAR PATIENT	COÛT / JOUR D'UNE CHAMBRE À L'HÔPITAL	
(non mentionné)	R.-U. (coût en £)	Pour 6 cliniques, par année 35-40 000	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	Moffat *et al.*, 1992
(non mentionné)	R.-U. (coût en £)	(non mentionné)	19,35	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	Franks et Moffatt, 1998
(non mentionné)	R.-U. (coût en £)	(non mentionné)	29,90	10,60	/ patient / année 877,60	/ année 913,89	(non mentionné)	Morrell *et al.*, 1998
(non mentionné)	R.-U. (coût en £)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	/ patient / année 878,06	/ année 859,34	(non mentionné)	Morrell *et al.*, 1998
(non mentionné)	É.-U. (coût $US)	«Home Health Care» 75-150	30 (remboursement par «Medicare» 14)	159 (remboursement par «Medicare» 105)	/ patient / jour 900	/ jour 200	280-600	O'Brien *et al.*, 1999
(non mentionné)	R.-U. (coût en £)	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	/ clinique / année 25 000	(non mentionné)	(non mentionné)	Bosanquet, 1992

Tableau A.5.4 : Coûts reliés au traitement des ulcères de jambe par oxygénothérapie hyperbare (OHB)

PAYS	COÛT POUR UN ÉTABLISSEMENT AVEC UNE SEULE INSTALLATION	COÛT MOYEN / CAS	EFFICACITÉ DU TRAITEMENT (*l'amputation et la réadaptation augmentent substantiellement les coûts*)	COÛT D'AMPUTATION ET DE RÉADAPTATION / PATIENT	% DES PATIENTS TRAITÉS AVEC OHB NÉCESSITANT PAR LA SUITE UNE AMPUTATION	RÉFÉRENCES
Alberta, Canada (coût en $CA)	270 000-630 000	9 702	67 %	120 000	8 %	Mitton et Hailey, 1998
É.-U. (coût en $US)	(non mentionné)	9 000	(non mentionné)	(non mentionné)	(non mentionné)	Tibbles et Edelsberg, 1996

Annexe 5 : Coûts reliés aux ulcères de jambe

Tableau A.5.5 : Temps infirmier consacré au traitement des ulcères de jambe veineux (UJV)

% DU TEMPS INFIRMIER CONSACRÉ AUX UJV	PAYS, RÉGION	RÉFÉRENCES
30-50 %	Walsall et Rochester, R.-U.	Bosanquet, 1992
10-20 %	Norwich, R.-U.	"
25 %	Riverside, R.-U.	
10 %	Royaume-Uni	"
33 %	Royaume-Uni	"
40 %	Royaume-Uni	"
50 %	Royaume-Uni	Moffat *et al.*, 1992; Podmore, 1994

ANNEXE 6 :
SYNOPSIS DE L'ÉTUDE APL-CDN-02 (NOVARTIS)

ANNEXE 6 : SYNOPSIS DE L'ETUDE APL-CDN-02 (NOVARTIS)[1]

OPEN, RANDOMISED, POSITIVE-CONTROL, MULTICENTER STUDY ON THE EFFICACY AND COST-EFFECTIVENESS OF APLIGRAF ™ IN VENOUS STASIS ULCER SUBJECTS WITH SUBOPTIMAL HEALING AFTER 4 WEEKS OF HIGH COMPRESSION THERAPY.

In APL-CDN-02, difficult to heal ulcers will be identified with the healing rate developed by Margolis, Gross et al. (1993). It is anticipated that this study will demonstrate that Apligraf™ is a clinically efficacious and cost effective addition to optimal compression therapy when the later has failed to demonstrate significant clinical benefits at 4 weeks.

Study Objectives:

Primary:
To compare the time to complete wound closure of Apligraf™ plus high compression therapy versus high compression therapy alone in subjects with venous stasis ulcers of less than one year[2] duration with suboptimal healing after four weeks of high compression therapy.

Secondary:
To compare the health care resource utilization including direct and indirect costs of Apligraf™ plus high compression therapy versus high compression therapy alone.

To compare the impact of Apligraf™ plus high compression therapy versus high compression therapy alone on the Quality of Life of subjects with venous stasis ulcers.

To compare the relapse rate at End of study of Apligraf™ plus high compression therapy versus high compression therapy alone in subjects who obtained wound closure before week 24.

To prospectively validate the predictive value of the healing rate as calculated by the method described by Margolis, Gross et al. (1993).

[1] Synopsis reçu de Novartis le 13 avril 1999
[2] Cette restriction a été levée en avril 1999

ANNEXE 7 :
PLANIMÉTRIE DES PLAIES

ANNEXE 7 : PLANIMETRIE DES PLAIES

A.7.1 Planimétrie informatisée

Le périmètre et la surface des ulcères sont présentement mesurés dans les cadre de l'essai clinique mis sur pied par Novartis (CDN-02 dont le synopsis apparaît à l'annexe 6). Au début du traitement puis à différents intervalles, une pellicule transparente double est appliquée sur la plaie. Une fois le contour tracé, la couche inférieure est jetée et la couche supérieure est expédiée aux États-Unis pour analyse.

Ce service pourrait être rendu disponible par Novartis pour environ 35 $US pour l'analyse d'un tracé. Utile à des fins de recherche, cette procédure d'exportation semble peu propice à une généralisation dans des conditions courantes d'utilisation (logistique, coûts).

La mesure de la surface des ulcères étant toutefois un précieux outil pronostique, d'autres méthodes plus accessibles de mesure pourraient être envisagées:

- tracé du contour comme ci-haut;
- numérisation (scan) du tracé, puis conversion en paramètres mesurables pour le périmètre et la surface grâce à des logiciels facilement disponibles tels AutoCAD ou même QuickCAD;
- saisie, calculs et compilation des données dans un chiffrier (p. ex. : Excel).

Cette façon de procéder pourrait être techniquement généralisable aux cliniques de plaies puisque les coûts le permettraient à peu de frais, environ 25 $, d'après des résultats préliminaires prometteurs obtenus par des ingénieurs biomédicaux de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal en juin 1999 (Pierre Gauthier et Guy Mailloux).

A.7.2 Planimétrie "manuelle"

Les surfaces des ulcères circulaires peuvent être mesurées à l'aide du diamètre (D):

puisque D = 2r(rayon),
la surface $S = \pi r^2$ ou $\pi (D/2)^2$
et π=P(périmètre)/D = 3,1416

Pour les ulcères en formes d'ellipse, si D = longueur et d = largeur, cette formule devient :

$$\text{Surface} = (D/2 \cdot d/2)\cdot\pi = D\cdot d\cdot\pi/4 = \text{longueur}\cdot\text{largeur}\cdot 0{,}785$$

L'exactitude et la précision de ces mesures devront être documentées à la lumière des publications existantes (p. ex. : Plassmann, 1995) et des résultats obtenus en cours d'étude.

ANNEXE 8 :
CAS D'HOSPITALISATIONS POUR ULCÈRES DE JAMBE AU QUÉBEC (1992-1997)

ANNEXE 8 : CAS D'HOSPITALISATION POUR ULCERES DE JAMBE AU QUEBEC (1992-1997)

Tableau A.8 : Cas d'hospitalisation pour ulcères de jambe au Québec (1992-1997)

RÉGION	Nb de cas			Durée moyenne de séjour Diag Princ.	Nb de cas unique	Durée moyenne de séjour
	Princ.*	Sec.**	Total			
Bas St-Laurent	75	149	224	20,2	7	10,7
Saguenay-Lac-St-Jean	87	149	236	21,5	16	19,6
Québec	195	434	629	20,3	18	10,6
Mauricie-Bois-Francs	150	286	436	19,4	39	8,3
Estrie	49	147	196	14,8	8	6,9
Montréal-Centre	748	2395	3143	24,0	109	7,9
Outaouais	82	106	188	19,9	16	5,1
Abitibi-Téniscamingue	47	86	133	17,1	2	3,5
Côte-Nord	43	52	95	17,0	1	1,0
Nord-du-Québec	1	4	5	56,0	0	
Gaspésie-Iles-de-la-Madeleine	63	91	154	17,2	14	4,5
Chaudière-Appalaches	68	211	279	29,9	10	6,4
Laval	98	253	351	26,1	9	8,7
Lanaudière	92	170	262	15,2	8	5,4
Laurentides	74	192	266	20,1	3	7,0
Montérégie	333	904	1237	17,8	56	3,2
Nunavik	3	4	7	13,0	1	2,0
Terres-Cries-de-la-Baie-James	2	7	9	6,5	1	
Origine non spécifiée	9	22	31	23,4	1	1,0
TOTAL	2219	5662	7881	21,0	319	6,6
Moyenne annuelle de 5 ans	444	1132	1576		64	

* *Princ. : diagnostic principal*

** *Sec: diagnostic secondaire*

Source : Fichier des hospitalisations Med-Echo, Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

ANNEXE 9 :
ESTIMATION DES CAS D'ULCÈRES DE JAMBE VEINEUX AU QUÉBEC

ANNEXE 9 : ESTIMATION DES CAS D'ULCERES DE JAMBE VEINEUX AU QUEBEC

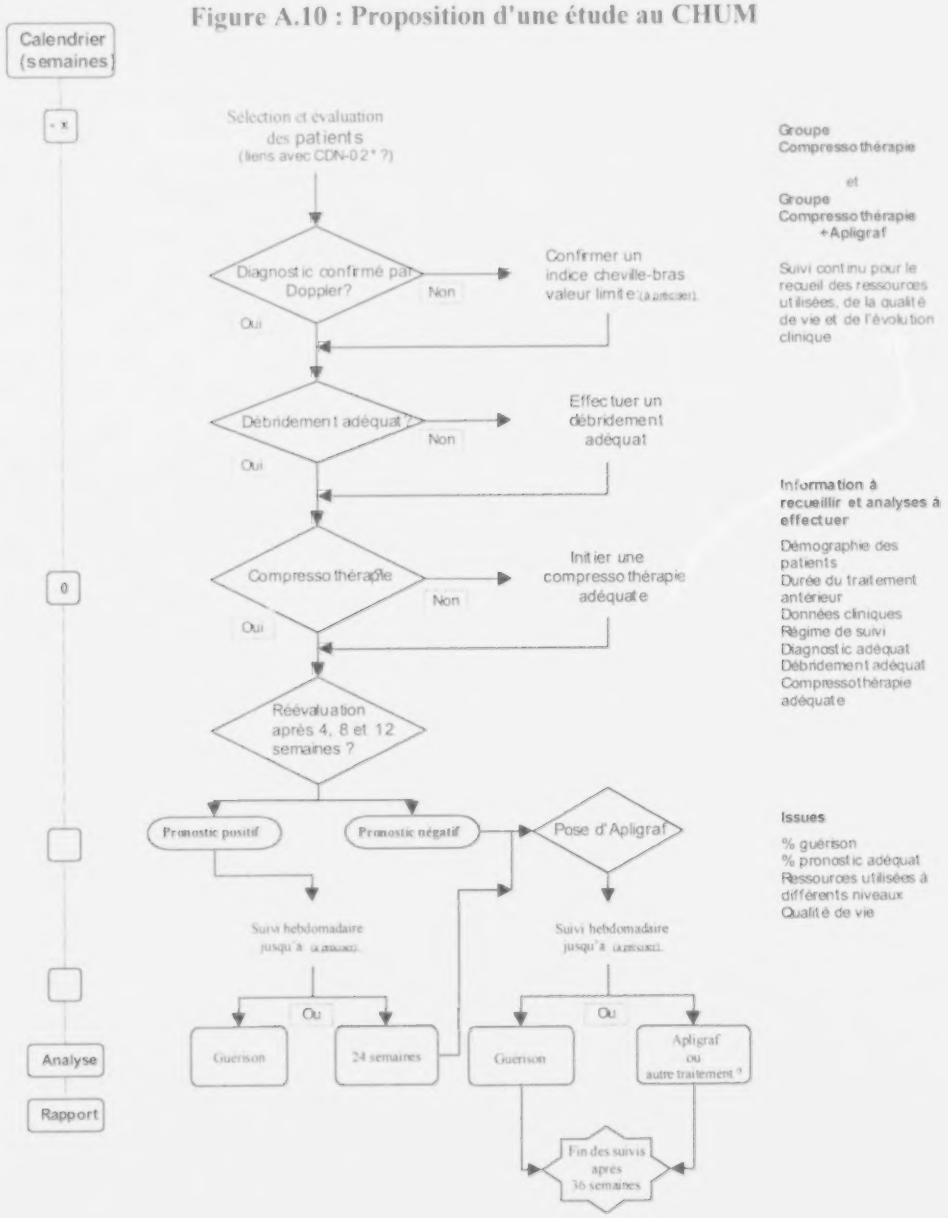
Tableau A.9 : Estimation des cas d'ulcères de jambe d'origine veineuse au Québec

			Total a	50 ans et plus b	60 ans et plus c	65-74 ans d
I	Population estimée en 1998 (MSSS, 1997):	Hommes:	3 706 207	973 114	534 141	247 587
		Femmes:	3 804 941	1 168 222	720 554	303 589
		Total:	7 511 148	2 141 336	1 254 695	551 176
II	Bassin d'ulcères de jambe actifs ou guéris:		(1 % du total, "Ia")	(Bandolier, 1998)	(0,33% de "Ic")	(Morrel, 1996)
			75 111		4 140	
		Hommes:	37 062		1 763	
		Femmes:	38 049		2 378	
III	Bassin d'ulcères de jambe actifs ou guéris d'origine veineuse (76 % de "II") (Jack, 1997)		57 085			
IV	Antécédents (3,6 % des plus de 60 ans "Ic"): (Bandolier, 1998)		...	...	45 169	...
V	Nombre d'ulcères en un temps donné (de 20 à 25 % - (ici, 22,5%) de "III" seraient "actifs" en même temps) : (Bandolier, 199		12 844			
VI	Ulcères récurrents (67 à 75 % (ici, 71%) de "V")		9 119			
VII	Nouveaux ulcères ? ("V"-"VI"):		3 725			
VIII	Ulcères actifs:		Selon Novartis, entre 5 000 et 10 000; selon les estimations ci-dessus, un minimum d'environ 4 000 et un "maximum" d'environ 12 000, soit pour les fins du calcul, environ 8 000 (se référer aux section 3 et 8.3)			
	Ratio des ulcères chroniques veineux femmes vs hommes : (Morrel, 1996)		1,8:1			

ANNEXE 10 :
TRAITEMENT PAR APLIGRAF[MC] DE CAS RÉFRACTAIRES À LA COMPRESSOTHÉRAPIE

ANNEXE 10 : TRAITEMENT PAR APLIGRAF [MC] DE CAS REFRACTAIRES A LA COMPRESSOTHERAPIE

Figure A.10 : Proposition d'une étude au CHUM



*CDN-02 : Numéro d'un essai clinique commandité par Novartis *(Synopsis à l'annexe 6)*

ANNEXE 11 :
LE RÉSEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHÉRAPIE : DONNÉES RETENUES

ANNEXE 11 : LE RESEAU COCHRANE SUR LA COMPRESSOTHERAPIE : DONNEES RETENUES

Tableau A11.1 : Comparaison 1 - avec compression vs sans compression (RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Charles, 1991	19 / 27	6 / 23		5,67 (1,89 - 17,07)
Eriksson *et al.*, 1984 et 1986	9 / 17	7 / 17		1,58 (0,42 - 5,96)
Kikta *et al.*, 1988	21 / 30	15 / 39		3,48 (1,35 - 8,95)
Rubin *et al.*, 1990	18 / 19	7 / 17		11,64 (2,87 - 47,21)
Sikes, 1985	17 / 21	15 / 21		1,67 (0,41 - 6,79)
Taylor *et al.*, 1995 et 1998	12 / 18	4 / 18		5,75 (1,57 - 21,04)
Total[@]	*96 / 132*[@]	*54 / 135*[@]		
Moyenne (%)	*73*	*40*		

* Rapport de cotes
[@] Le réseau Cochrane n'a pas regroupé les données pour la comparaison 1. La moyenne non pondérée de 73 % a été ajoutée ci-dessus pour illustrer les taux de guérison obtenus en 12 semaines pour 4 études, 8 et 52 pour les deux autres.

Tableau A11.2 : Comparaison 2 - haute compression extensible vs compression non extensible (multicouches)
(RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Callam, 1992	35 / 65	19 / 67	47,7	2,85 (1,43 - 5,68)
Gould *et al.*, 1992, 1993 et 1998	11 / 20	7 / 20	15,1	2,20 (0,64 - 7,52)
Northeast *et al.*, 1990	31 / 49	26 / 52	37,2	1,71 (0,78 - 3,73)
Total (IC 95 %) Chi-carré 0,93 (dl=2) Z=3,35	77 / 134	52 / 139	100,0	2,26 (1,40 - 3,65)
Total (%)	*57*	*37*		

Tableau A11.3 : Comparaison 3 - haute compression multicouche vs compression monocouche (RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Colgan *et al.*, 1996	6 / 10	2 / 10	8,1	4,87 (0,85 - 27,86)
Krajl *et al.*, 1996	7 / 16	8 / 18	13,8	0,97 (0,26 - 3,70)
Nelson *et al.*, 1995	69 / 100	49 / 100	78,1	2,28 (1,30 - 3, 99)
Travers *et al.*, 1992	0 / 13	0 / 13	0,0	Non estimable
Total (IC 95 %) Chi-carré 2,24 (dl=2) Z=3,03	82 / 139	59 / 141	100,0	2,15 (1,31 - 3,54)
Total (%)	*59*	*42*		

Tableau A11.4 : Comparaison 4 - haute compression multicouche vs compression non extensible (RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Danielsen *et al.*, 1998	9 / 21	5 / 19	24,6	2,03 (0,56 - 7,34)
Duby *et al.*, 1993	11 / 25	10 / 25	32,8	1,17 (0,39 - 3,57)
Knight *et al.*, 1996	0 / 5	0 / 5	0,0	Non estimable
Scriven *et al.*, 1998a	17 / 32	18 / 32	42,6	0,88 (0,33 - 2,35)
Total (IC 95 %) Chi-carré 1,02 (dl=2) Z=0,54	37 / 83	33 / 81	100,0	1,19 (0,63 - 2,25)
Total (%)	*45*	*41*		

Tableau A11.5 : Comparaison 5 - compression à 4 couches vs haute compression multicouche (RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Colgan *et al.*, 1996	7 / 10	6 / 10	8,0	1,52 (0,25 - 9,10)
McCollum *et al.*, 1997	82 / 115	85 / 115	76,9	0,88 (0,49 - 1,56)
Wilkinson *et al.*, 1997	10 / 17	7 / 18	15,1	2,17 (0,59 - 8,02)
Total (IC 95 %)	99 / 142	98 / 143	100,0	1,05 (0,63 - 1,75)
Chi-carré 1,72 (dl=2) Z=0,19				
Total (%)	*70*	*69*		

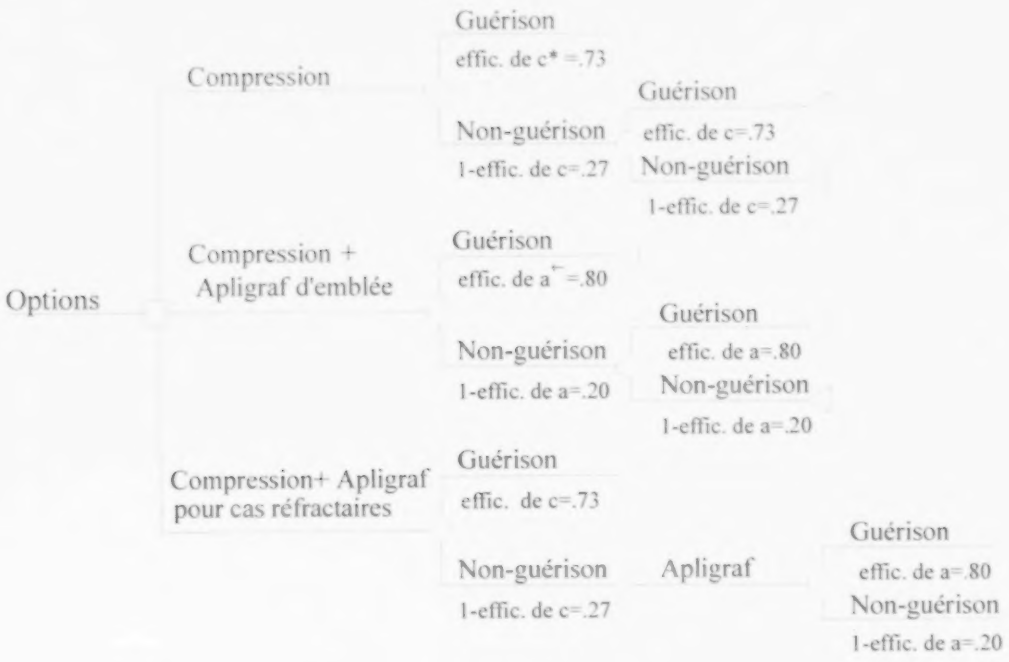
Tableau A11.6 : Comparaison 6 - bas compressif vs bandage compressif (RR et intervalle de confiance à 95 %)

Étude	Groupe expérimental n/N	Groupe témoin n/N	Pondération %	RC* Peto (95 % IC - effets fixes)
Hendricks *et al.*, 1985	10 / 14	7 / 10	31,2	1,07 (0,19 - 6,14)
Horakova *et al.*, 1994	21 / 25	13 / 25	68,8	4,23 (1,30 - 13,70)
Total (IC 95 %)	31 / 39	20 / 35	100,0	2,75 (1,04 - 7,30)
Chi-carré 1,64 (dl=1) Z=2,03				
Total (%)	*80*	*57*		

ANNEXE 12 :
OPTIONS DE TRAITEMENT

ANNEXE 12 : OPTIONS DE TRAITEMENT

Figure A.12 : Options de traitement



* c = compression
* a = Apligraf[MC]

REFERENCES

Abidia A, Hardy CC. Surgery for deep venous incompetence (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2: 2000. Oxford: Update Software.

Adelman A. Compression treatment for venous leg ulcers. J Fam Pract 1997;45(6):471.

Alexander House Group. Consensus paper on venous leg ulcer. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18(7):592-602.

Alguire PC, Mathes BM. Chronic venous insufficiency and venous ulceration. J Gen Intern Med 1997;12(6):374-83.

American Venous Forum. Wound Care Update [page web]. Automne 1997 [consulté le 7 août 1998]. Disponible : URL: http://www.venous-info.com/6F973.htm.

Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcers. An epidemiological survey. Acta Derm Venereol 1984;64(3):227-32.

Angle N, Bergman JJ. Chronic venous ulcer. Br Med J 1997;314:1019-23.

Arenas R, Atoche C. Post-thrombotic leg ulcers: safety and efficacy of treatment with pentoxifylline (double-blind study in 30 patients). Dermatologia 1988;32:34-8.

Atherton P. Aloe vera: magic or medicine? Nurs Stand 1998;12(41):49-52, 54.

Attard C, Walker V. Analyse coût-efficacité différentielle comparant le traitement par des bandages multicouches employés seuls à leur utilisation en association avec Apligraf dans les ulcères de jambe d'origine veineuse chez des patients externes. Innovus Research Inc.; 1997.

Aubin F, Agache P. Pathophysiology of venous leg ulcerations. Ann Dermatol Venereol 1998; 125(11):825-32.

Augustin M, Siegel A, Heuser A, Vanscheidt W. Chronic leg ulcers: cost evaluation of two treatment strategies. J Dermatol Treat 1999;10:S21-S25.

Baker SR, Stacey MC. Epidemiology of chronic leg ulcers in Australia. Aust N Z J Surg 1994; 64(4):258-61.

Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, Hoskin SE, Thompson PJ. Epidemiology of chronic venous ulcers. Br J Surg 1991;78:864-7.

Bandolier. Leg ulcers: a review of research in nursing management in the community [page web]. [Consulté le 19 août 1998]. Disponible : URL: http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/band10/b10%2d2.html.

Basford JR. Low-energy laser therapy: controversies and new research findings. Lasers Surg Med 1989;9:1-5.

Bihari I, Mester AR. The biostimulative effect of low level laser therapy of long standing crural ulcers using helium neon laser, helium neon plus infrared lasers, and noncoherent light: preliminary report of a randomized double-blind comparative study. Laser Ther 1989;1(2):97-8.

Blair SD, Wright DDI, Backhouse CM, Riddle E, McCollum CN. Sustained compression and healing of chronic venous ulcers. Br Med J 1988;297:1159-61.

Bobek K, Cajzl L, Cepelak V, Slaisova V, Opatzny K, Barcal R. Étude de la fréquence des maladies phlébologiques et de l'influence de quelques facteurs étiologiques. Soc Fr Phébologie 1966; XIX(3):217-30.

Bonadeo P, Domanin M, Vitiello R, Hafner M, Capaldi G. Socio-economic relevance of venous ulcers. Phlebology 1992;278-80.

Bosanquet N. Costs of venous ulcers: from maintenance therapy to investment programmes. Phlebology 1992;Suppl 1:44-6.

Bradbury AW, Stonebridge PA, Callam MJ, Ruckley CV, Allan PL. Foot volumetry and duplex ultrasonography after saphenous and subfascial perforating vein ligation for recurrent venous ulceration. Br J Surg 1993;80(7):845-8.

Brassard A. Les aspects cliniques des ulcères veineux. Dans: Brassard A et Sibbald G. Démystification du soin des plaies: de la tradition à la science - 4e conférence annuelle de l'Association canadienne du soin des plaies. 24 au 26 septembre 1998; Hôtel Wyndham de Montréal; Montréal, Québec: Canada; 1998. p. 39-40.

Briggs M, Nelson EA. Local interventions for pain in venous leg ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Briggs M, Nelson EA. Topical agents or dressings for pain in venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001177.

Browse NL, Burnand KG. The cause of venous ulceration. Lancet 1982;2(8292):243-5.

Business Wire: The Global Leader in News Distribution. FDA Advisory Panel recommends approval of Apligraf for use in treatment of diabetic foot ulcers [page web]. 8 mai 2000 [consulté le 9 mai 2000]. Disponible : URL: http://library.northernlight.com/FC200005088300 00048.html?no_highlight=1&cbx=0%253B100.

Callam M. Prevalence of chronic leg ulceration and severe chronic venous disease in Western countries. Phlebology 1992;Suppl 1:6-12.

Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckey CV. Chronic ulcer of the leg: clinical history. Br Med J 1987;294:1389-91.

Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. Br Med J (Clin Res Ed) 1985;290(6485):1855-6.

Cameron J, Hofman D, Poore S, Duby T, Cherry G, Ryan T. A retrospective trial in the treatment of venous leg ulcer. Wounds 1996;8(3):95-100.

Charles H. Compression healing of ulcers. J Distr Nurs 1991;4:6-7.

Cherry G. Clinical comparison of a new compression bandage. Nurs Stand Spec Suppl 1990; (8):8-11.

Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Dormandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296(6638):1726-7.

Colgan MP, Dormandy JA, Jones PW, Schraibman IG, Shanik DG, Young RA. Oxpentifylline treatment of venous ulcers of the leg. Br Med J 1990;300(6730):972-5.

Colgan MP, Teevan M, McBride C, O'Sullivan L, Moore D, Shanik G. Cost comparisons in the management of venous ulceration. Proceedings of the 5th European Conference on Advances in Wound Management. London: MacMillan Magazines; 1996.

Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec. L'oxygénothérapie hyperbare au Québec. (CETS 2000-3 RF). Montréal: CETS, 2000, x-126p.

Cornwall J. Update on leg ulcer survey. J District Nursing 1990;8:9.

Cornwall JV. Guidelines to leg ulcer care. Nursing (Lond.) 1983;2(11):317-19.

Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. Br J Surg 1986;73(9): 693-6.

Crous L, Malherbe C. Laser and ultraviolet light irradiation in the treatment of chronic ulcers. Physiotherapy 1988;44:73-7.

Cullum N, Fletcher AW, Nelson EA, Sheldon TA. Compression bandages and stockings in the treatment of venous leg ulcers. The Cochrane Library 1998;(3):1-17.

Références

Cullum N, Nelson EA, Fletcher AW, Sheldon TA. Compression bandages and stockings in the treatment of venous leg ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Berrey PN. Chronic ulcers of the leg: a study of prevalence in a Scottish community. Health Bull 1983;41:310-4.

Dale JJ, Ruckley CV, Harper DR, Gibson B, Nelson EA, Prescott RJ. Randomised, double blind placebo controlled trial of pentoxifylline in the treatment of venous leg ulcers. Br Med J 1999;319(7214):875-8.

Danielsen L, Madsen SM, Henriksen L. Venous leg ulcer healing: a randomized prospective study of long-stretch versus short-stretch compression bandages. Phlebology 1998;13(2):59-63.

Dinn F, Henry M. Treatment of venous ulceration by injection sclerotherapy and compression hosiery: a 5-year study. Phlebology 1992;7:23-6.

Dolynchuk K, Hull P, Guenther L, Sibbald GR, Brassard A, Cooling M, *et al.* The role of Apligraf™ in the treatment of venous leg ulcers. Ostomy/Wound Mgmt 1999;45(1):34-43.

Dormandy A. Pathophysiology of venous leg ulceration. Int J Microcirc 1997;17 Suppl 1:2-5.

Dormandy JA. Pharmacologic treatment of venous leg ulcers. J Cardiovasc Pharmacol 1995;25 Suppl 2:S61-S65.

Duby T, Hofman D, Cameron J, Doblhoff-Brown D, Cherry G, Ryan T. A randomized trial in the treatment of venous leg ulcers: comparing short-stretch bandages, a four-layer system and a long stretch paste system. Wounds 1993;5:276-9.

Dyson M. Role of ultrasound in wound healing. Dans: Kloth LC, McCulloch JM, Feedar JA, éditeurs. Wound healing: alternatives in management. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1990. p. 259-82.

Ebbeskog B, Lindholm C, Ohman S. Leg and foot ulcer patients. Epidemiology and nursing care in an urban population in south Stockholm, Sweden. Scand J Prim Health Care 1996;14(4):238-43.

Eberth-Willershausen W, Marshall M. [Prevalence, risk factors and complications of peripheral venous diseases in the Munich population]. Hautarzt 1984;35(2):68-77. (*Cité par Angle et Bergman, 1997*).

Elder D, Greer KE. Venous disease: how to heal and prevent chronic leg ulcers. Geriatrics 1995; 50(8):30-6.

Eriksson G. Comparison of two occlusive bandages in the treatment of venous leg ulcers. Br J Dermatol 1986;114:227-30.

Eriksson G, Eklund A, Liden S, Zetterquist S. Comparison of different treatments of venous leg ulcers: a controlled study using stereophotogrammetry. Curr Therap Res 1984;35(4):678-84.

Ernst E. Ultrasound for cutaneous wound healing. Phlebology 1995;10:2-4.

Falanga V, Eaglstein WH. The "trap" hypothesis of venous ulceration. Lancet 1993;341(8851): 1006-8.

Falanga V, Fujitani RM, Diaz C, Hunter G, Jorizzo J, Lawrence PF, *et al.* Systemic treatment of venous leg ulcers with high doses of pentoxifylline: efficacy in a randomized, placebo-controlled trial. Wound Repair Regen 1999; 7(4):208-13.

Falanga V, Margolis D, Alvarez O, Auletta M, Maggiacomo F, Altman M, *et al.* Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. Arch Dermatol 1998;134:293-300.

Faresjö T, Frödin T, Vahlquist C, Klevbrand M, Elfström J, Leszniewska D, *et al.* Costs of the treatment of leg ulcers: initiating a quality assurance process. Int J Health Care Quality Ass

1997;10(3):125-30.

FDA News and Product Notes. Regranex: Platelet growth factor for treating diabetic ulcers of the leg and foot. Formulary 1998;33(3):176-7.

Finnie A. The Scottish Leg Ulcer Project. J Tissue Viability 1999;9(3):85-7.

Fischer H. [Venenleiden: Eine Repräsentative Untersuchung in der Bevölkerung der Bundersrepublik Deutschland (Tübinger-Studie)]. München: Urban Schwartsenberg, 1981. (*Cité par Nelzen, et al., 1996)*

Fischer H, Widmer LK, Biland L. [Sozioepidemiologische Untersuchungen der Venenerkrankungen]. Phlebol U Proktol 1982;11:94-5 (*Cité par Peschen, Weichenthal et al, 1997).*

Flemming K, Cullum N. Laser therapy for the treatment of venous leg ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999a;(Issue 3): Oxford: Update Software.

Flemming K, Cullum N. Laser therapy for venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2):CD001182.

Flemming K, Cullum NA. Electrical stimulation for venous leg ulcers (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 1999b;(Issue 3): Oxford: Update Software.

Flemming K, Cullum NA, Nelson EA. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Fletcher A, Cullum N, Sheldon TA. A systematic review of compression treatment for venous leg ulcers. Br Med J 1997;315:576-80.

Fowkes FGR. Epidemiology of chronic venous insufficiency. Phlebology 1996;11:2-5.

Franks PJ, Bosanquet N, Brown D, Straub J, Harper DR, Ruckley CV. Perceived health in a randomised trial of treatment for chronic venous ulceration. Eur J Vasc and Endovasc Surg 1999b; 17 (2):155-9.

Franks PJ, Moffatt CJ, Ellison DA, Connolly M, Fielden S, Groarke L, *et al.* Quality of life in venous ulceration: A randomized trial of two bandage systems. Phlebology 1999a;14(3):95-9.

Franks PJ, Moffatt CJ. Effectiveness and cost-effectiveness of compression bandages should be shown. Br Med J 1998;317:1080.

Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, Sharp EJ, Moffatt CJ. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. Age Ageing 1995;24(6):490-4.

Freak L, Simon D, Kinsella A, McCollum C, Walsh J, Lane C. Leg ulcer care: an audit of cost-effectiveness. Health Trends 1995-1996;27(4): 133-6.

Ghauri ASK, Nyamekye I, Grabs AJ, Farndon JR, Poskitt KR. The diagnosis and management of mixed arterial/venous leg ulcers in community-based clinics. Eur J Vasc and Endovasc Surg 1998;16 (4):350-5.

Gillies TE, Ruckley CV. Does surgery play any part in the management of venous ulcers? Trials and tribulations of vascular surgery. London: WB Saunders; 1996.

Goldstein DR, Vogel KM, Mureebe L, Kerstein MD. Differential diagnosis: assessment of the lower-extremity ulcer - is it arterial, venous, neuropathic? Wounds 1998;10(4):125-31.

Goodfield M. Optimal management of chronic leg ulcers in the elderly. Drugs Aging 1997;10(5): 341-8.

Gould DJ, Campbell S, Harding E.F. A clinical evaluation of Setopress high compression bandage with Elastocrepe in the management of chronic venous ulceration. 2nd European Conference on Advances in Wound Management. London: Macmillan Magazines; 1992.

Références

Gould DJ, Campbell S, Harding E.F. Short-stretch vs long stretch bandages in the management of chronic venous leg ulcers. Phlebology 1993; 8:43.

Gould DJ, Campbell S, Newton H, Duffelen P, Griffin M, Harding EF. Setopress vs Elastocrepe in chronic venous ulceration. Br J Nursing 1998;7(2):66-73.

Grey JE, Harding KG. The chronic non-healing wound: how to make it better. Hosp Med 1998;59(7):557-63.

Guillaume JC. Traitement de l'ulcère veineux de jambe: Recommandations de la Conférence d'experts, Oslo 1995. Ann Dermatol Venereol 1997;124(4):360-4.

Gupta AK, Filonenko N, Salansky N, Sauder DN. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. Dermatol Surg 1998;24(12): 1383-6.

Hallbrook T, Lanner E. Serum zinc and healing of venous ulcers. Lancet 1972;2:780-2.

Hammarlund C, Sundberg T. Hyperbaric oxygen reduced size of chronic leg ulcers: a randomized double-blind study. Plast Reconstr Surg 1994;93:829-33.

Hampton S. Venous leg ulcers: short-stretch bandage compression therapy. Br J Nurs 1997; 6(17):990, 992, 994, 996, 998.

Harris IR, Bottomley W, Wood EJ, Cunliffe WJ. Use of autografts for the treatment of leg ulcers in elderly patients. Clin Exp Dermatol 1993;18(5):417-20.

Hendricks WM, Swallow RT. Management of stasis leg ulcers with Unna's boots versus elastic support stockings. J Am Acad Dermatol 1985; 12(1 Pt 1):90-8.

Henry M. Incidence of varicose ulcers in Ireland. Ir Med J 1986;79(3):65-7.

Hill OR. Ultrasound biophysics: a perspective. Br J Cancer 1982;82:46-51.

Hislop C. Leg ulcer assessment by Doppler ultrasound. Nurs Stand 1997;11(43):49-54.

Horakova WM, Partsch H. Venous leg ulcers: are compression bandages indicated? Phlébologie 1994;47:53-7.

Jack LA. Compression therapy for chronic venous stasis ulcers. Can Nurse 1997;93(4):39-42.

Johnson WC, O'Hara ET, Corey C, Widrich WC, Nabseth DC. Venous stasis ulceration. Effectiveness of subfascial ligation. Arch Surg 1985;120(7):797-800.

Jones JE, Nelson EA. Skin grafting for treatment of venous leg ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2: 2000. Oxford: Update Software.

Kantor J, Margolis DJ. A multicentre study of percentage change in venous leg ulcer area as a prognostic index of healing at 24 weeks. Br J Dermatol 2000;142(5):960-4.

Kikta MJ, Schuler JJ, Meyer JP, Durham JR, Eldrup-Jorgensen J, Schwarcz TH, *et al.* A prospective, randomized trial of Unna's boots versus hydroactive dressing in the treatment of venous stasis ulcers. J Vasc Surg 1988;7(3):478-83.

Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification. Mayo Clin Proc 1996;71(4):338-45.

Knight CA, McCulloch J. A comparative study between two compression systems in the treatment of venous insufficiency in leg ulcers. Symposium on Advanced Wound Care and Medical Research Forum on Wound Repair. Pennsylvania: Wayne; 1996.

Krajl B, Kosicek M. A randomized comparative trial of single-layer and multi-layer bandages in the treatment of venous leg ulcers. Dans: Leaper

Références

DJ, Cherry GW, Dealey C, Lawrence JC, Turner TD, éditeurs. Proceedings of the 6th European Conference on Advances in Wound Management. London: Macmillan Magazines; 1996. p.158-60.

Kunimoto BT. Les ulcères veineux de jambe: 2e rapport de consensus. Nouveaux concepts sur la cicatrisation des plaies. Troisième rapport d'une série de rapports de consensus: Le traitement par compression. Mississauga, ON: The Medicine Group; 1994.

Kurz X, Kahn SR, Abenhaim L, Clement D, Norgren L, Baccaglini U, *et al.* Chronic venous disorders of the leg: epidemiology, outcomes, diagnosis and management. Summary of an evidence-based report of the VEINES task force. Int Angiol 1999;18(2):83-102.

Labropoulos N, Giannoukas AD, Nicolaides AN, Ramaswami G, Leon M, Burke P. New insights into the pathophysiologic condition of venous ulceration with color-flow duplex imaging: implications for treatment? J Vasc Surg 1995; 22(1):45-50.

Laing W. Chronic venous diseases of the leg. London, UK: Office of Health Economics; 1992.

Lautenschlager S, Eichmann A. Differential diagnosis of leg ulcers. Curr Probl Dermatol 1999; 27:259-70.

Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district. Br J Surg 1992;79(10):1032-4.

Lindgren C, Marcusson JA, Toftgard R. Treatment of venous leg ulcers with cryopreserved cultured allogeneic keratinocytes: a prospective open controlled study. Br J Dermatol 1998;139(2): 271-5.

Lopez AP, Phillips TJ. Venous ulcers. Wounds 1998;10 (5):149-57.

Lundeberg T, Malm M. Low-power HeNe laser treatment of venous leg ulcers. Ann Plast Surg 1991;27(6):537-9.

Maffei FH, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, *et al.* Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil: prevalence among 1755 inhabitants of a country town. Int J Epidemiol 1986;15(2):210-7.

Malm M, Lundeberg T. Effect of low power gallium arsenide laser on healing of venous ulcers. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1991; 25(3):249-51.

Mansbridge J, Liu K, Patch R, Symons K, Pinney E. Three-dimensional fibroblast culture implant for the treatment of diabetic foot ulcers: metabolic activity and therapeutic range. Tissue Eng 1998;4(4):403-14.

Margesson LJ. Understanding pressure ulcers and how to manage them. Continuing Nursing Education, College of Nursing: University of Saskatchewan. Saskatchewan Symposium on Wound Management. 1996.

Margolis DJ, Gross EA, Wood CR, Lazarus GS. Planimetric rate of healing in venous ulcers of the leg treated with pressure bandage and hydrocolloid dressing. J Am Acad Dermatol 1993; 28:418-21.

Martin, R. The application of autologous cultured keratinocytes to Integra artificial skin [page web]. [Consulté le 7 juillet 1999]. Disponible : URL: http://www.update-software.com/NNR/CLIBINET.EXE?S=0&Q=931362981&U=1001&A=3&B=0&E=0&R=0&F=&H=&D=1&.

Mayberry JC, Moneta GL, Taylor LM Jr, Porter JM. Fifteen-year results of ambulatory compression therapy for chronic venous ulcers. Surgery 1991;109(5):575-81.

McCollum CN, Ellison DA, Groarke L, Feilden S, Connolly M., Franks PJ, *et al.* Randomised trial comparing Profore and the original four layer bandage. Proceedings of the conference of the European Wound Management Association. London: Macmillan; 1997.

Références

Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS): Service d'analyse statistique. Direction des indicateurs de résultats et information statistique: MSSS, 1997.

Mitton C, Hailey D. Hyperbaric oxygen treatment in Alberta. Calgary (Alberta): Alberta Heritage Foundation for Medical Research and the University of Calgary (Canada); 1998, Rapport no HTA 8.

Moffatt C, Franks P. The problem of recurrence in patients with leg ulceration. J Tissue Viability 1995;5:64-6.

Moffatt C, Harper P. Leg Ulcers. 1st edition. New York: Churchill Livingstone; 1997.

Moffatt CJ. Compression bandaging - the state of the art. J Wound Care 1992;1(1):46-50.

Moffatt CJ, Franks PJ, Oldroyd M, Bosanquet N, Brown P, Grenhalgh RM, *et al.* Community clinics for leg ulcers and impact on healing. Br Med J 1992;305(6866):1389-92.

Monk BF, Sarkany I. Outcome of treatment of venous stasis ulcers. Clin and Experim Dermatol 1982;7:397-400.

Morrell CJ. Management of venous leg ulcers in the community - economic aspects. School of Health and Related Research, University of Sheffield, Grande-Bretagne; 1996.

Morrell CJ. Cost effectiveness of community leg ulcer clinics - effectiveness and cost effectiveness of compression bandages should be shown [reply]. Br Med J 1998;317(7165):1080-1.

Morrell CJ, Walters SJ, Dixon S, Collins KA, Brereton LM, Peters J, *et al.* Cost effectiveness of community leg ulcer clinics: randomised controlled trial. Br Med J 1998;316(7143):1487-91.

Munnich FE, Strassl W. [Zur volkswirtschaftlichen Bedeutung der Venen-mittel: Versuch einer theoretischen und empirischen Abschätzung]. Wolfgang F. O-(b-Hydroxyethyl)-rutoside. Berlin: Springer Verlag; 1987. p. 32-57 (*Cité par Peschen et al, 1997).*

Musgrove E, Woodham C, Dearie P. Leg ulceration and clinical effectiveness: nurse-led clinics. Nurs Stand 1998;12(28):57-60.

Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. Artif Organs 1997;21(11):1-8.

Negus D. Leg ulcers - A practical approach to management. 2^e édition révisée. Oxford (UK): Butterworth-Heinemann Ltd; 1995.

Nelson AE. Compression bandaging for venous leg ulcers. Prof Nurs Suppl 1997;12(7):57-9.

Nelson EA, Harper DR, Ruckley CV, Prescott RJ, Gibson B, Dale JJ. A randomised trial of single layer and multi-layer bandages in the treatment of chronic venous ulceration. Phlebology 1995; Suppl 1:915-6.

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. High prevalence of diabetes in chronic leg ulcer patients: a cross- sectional population study. Diabet Med 1993;10(4):345-50.

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Long-term prognosis for patients with chronic leg ulcers: a prospective cohort study. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997;13(5):500-8.

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulcerations has been underestimated: results of a validated population questionnaire. Br J Surg 1996;83:255-8.

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. Br J Surg 1994; 81(2):182-7.

Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. J

Epidemiol Community Health 1991;45(3):184-7.

Neuman HAM, van den Broech MJTB. Evaluation of O (Beta-hydroxyethyl)-rutosides chronic venous insufficiency by means of non-invasive techniques. Phlebology 1990;5(Suppl 1):13-20.

Northeast ADR, Layer GT, Wilson NM, Browse NL, Burnand KG. Increased compression expedites venous ulcer healing. Royal Society of Medicine Venous Forum 1990.

O'Brien SP, Gahtan V, Wind S, Kerstein MD. What is the paradigm: hospital or home health care for pressure ulcers? Am Surg 1999;65(4):303-6.

Öien RF, Hansen BU, Hakansson A. Pinch grafting of leg ulcers in primary care. Acta Derm Venereol 1998;78(6):438-9.

Olin JW, Beusterien KM, Bosh-Childs M, Seavey C, McHugh L, Griffiths RI. Medical costs of treating venous statis ulcers: evidence from a retrospective cohort study. Vasc Med 1999;4:1-7.

Padberg FT Jr, Pappas PJ, Araki CT, Back TL, Hobson RW 2nd. Hemodynamic and clinical improvement after superficial vein ablation in primary combined venous insufficiency with ulceration. J Vasc Surg 1996;24(5):711-8.

Padberg FT Jr. Surgical intervention in venous ulceration. Cardiovasc Surg 1999;7(1):83-90.

Palfreyman SJ, Michaels JA, Lochiel R, Nelson EA. Dressings in the treatment of venous leg ulcers (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Peschen M, Weichenthal M, Schöpf E, Vanscheidt W. Low-frequency ultrasound treatment of chronic venous leg ulcers in an outpatient therapy. Acta Derm Venereol (Stockh) 1997; 77(4):311-4.

Peters J. A review of the factors influencing nonrecurrence of venous leg ulcers. J Clin Nurs 1998; 7(1):3-9.

Phillips A, Davidson M, Greaves MW. Venous leg ulceration: evaluation of zinc treatment, serum zinc and rate of healing. Clin Exp Dermatol 1977;2(4):395-9.

Phillips TJ. New skin for old - developments in biological skin substitutes. Arch Dermatol 1998; 134:344-9.

Pierik EG, Wittens CH, van Urk H. Subfascial endoscopic ligation in the treatment of incompetent perforating veins. Eur J Vasc Endovasc Surg 1995;9(1):38-41.

Plassmann P. Measuring wounds. J Wound Care 1995;4(6):269-72.

Podmore J. Leg ulcers: weighing up the evidence. Nurs Stand 1994;8(38):25-7.

Puonti H, Asko-Seljavaara S. Excision and skin grafting of leg ulcers. Ann Chir Gynaecol 1998; 87(3):219-23.

Purdue GF, Hunt JL, Still JMJ, Law EJ, Herndon DN, Goldfarb WI, *et al.* A multicenter clinical trial of a biosynthetic skin replacement, Dermagraft-TC, compared with cryopreserved human cadaver skin for temporary coverages of excised burn wounds. J Burn Care Rehabil 1997;18(1 pt1):52-7.

Purvis, P, Clinical Audit Department. The prevalence of leg ulcers in Mid Essex [page web]. [Consulté le 2 septembre 1998]. Disponible : URL: http://www.equip.ac.uk/issue2/leg_ulcer. htm.

Raju S, Fredericks RK, Neglen PN, Bass JD. Durability of venous valve reconstruction techniques for "primary" and postthrombotic reflux. J Vasc Surg 1996;23(2):357-66;discussion 366-7.

Rubin JR, Alexander J, Plecha EJ, Marman C. Unna's boot vs polyurethane foam dressings for the treatment of venous ulceration. A randomized prospective study. Arch Surg 1990;

Références

125(4):489-90.

Rudofsky G. Efficacy of intravenous prostaglandin E_1 in venous ulcers - placebo-controlled double-blind study. Int J Microcirc Clin Exp 1990;9:49.

Ruffieux P, Hommel L, Saurat JH. Long-term assessment of chronic leg ulcer treatment by autologous skin grafts. Dermatology 1997;195(1):77-80.

Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels N, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA 1996;276(14):1172-7.

Ryan TJ, Burnand K. Diseases of the veins and arteries - leg ulcers. Dans: Champion, Burton, Ebling, éditeurs. Textbook of dermatology. 5e édition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 1963-2013.

Sabolinski M, Falanga V, Organogenesis Inc. and Boston University School of Medicine, Department of Dermatology and Skin Surgery, Roger Williams Medical Center, Providence (RI). Bilayered living skin construct in the treatment of venous leg ulcers with a duration of more than 1 year. American Academy of Dermatology, 57th Annual Meeting; 19 au 25 mars 1999; New Orleans (LA). East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 1999a.

Sabolinski M, Falanga V, Organogenesis Inc. and Boston University School of Medicine, Department of Dermatology and Skin Surgery, Roger Williams Medical Center, Providence (RI). Heal rates at 4 weeks in venous ulcers treated with compression are predictive of complete healing by 24 weeks. American Academy of Dermatology, 57th Annual Meeting; 19 au 25 mars 1999; New Orleans (LA). East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation; 1999b.

Sabolinski ML, Alvarez O, Auletta M, Mulder G, Parenteau NL. Cultured skin as a 'smart material' for healing wounds: experience in venous ulcers. Biomaterials 1996;17:311-20.

Samson RH, Showalter DP. Stockings and the prevention of recurrent venous ulcers. Dermatol Surg 1996;22(4):373-6.

Schmeller W, Gaber Y, Gehl HB. Shave therapy is a simple, effective treatment of persistent venous leg ulcers. J Am Acad Dermatol 1998;39(2 Pt 1):232-8.

Schonfeld WH, Villa KF, Fastenau JM, Mazonson PD, Falanga V. An economic assessment of Apligraf® (Graftskin) for the treatment of hard-to-heal venous leg ulcers. Wound Rep Regen 2000;8(4):251-7.

Scott TE, LaMorte WW, Gorin DR, Menzoian JO. Risk factors for chronic venous insufficiency: a dual case-controlled study. J Vasc Surg 1995; 22(5):622-8.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The care of patients with chronic leg ulcers- A national clinical guideline. SIGN publication no 26; 1998.

Scriven JM, Taylor LE, Wood AJ, Bell PR, Naylor AR, London NJ. A prospective randomised trial of four-layer versus short stretch compression bandages for the treatment of venous leg ulcers. Ann R Coll Surg Engl 1998a;80(3):215-20.

Scriven JM, Hartshorne T, Thrush AJ, Bell PR, Naylor AR, London NJ. Role of saphenous vein surgery in the treatment of venous ulceration. Br J Surg 1998b;85(6):781-4.

Sieggreen, MY, Maklebust, J, Nursing Institute, Clinical Nurse Specialist / Nurse Practitioner. Managing Leg Ulcers: CE Offering, 4.0 ANCC/AACN. Take the test online -- and earn CE credit [page web]. 7 août 1998 [consulté le 7 août 1998]. Disponible : URL: http://www.springnet.com/ce/p612b.htm.

Sikes E. Evaluation of a transparent dressing in the treatment of stasis ulcers of the lower limb. J Enterostomal Ther 1985;12(4):116-20.

Références

Steffe TJ, Caffee HH. Long-term results following free tissue transfer for venous stasis ulcers. Annals of Plastic Surgery 1998;41(2):131-7; discussion 138-9.

Stibe ECL, Cheatle TR, Coleridge-Smith PD, Scurr GH. Liposclerotic skin: A diffusion block or a perfusion problem? Phlebology 1990;5:231-6.

Swedish Laser-Medical Society. 1998. Disponible : URL: http://www.laser.nu/lllt/faq1.htm.

Taylor A, Taylor R, Marcuson R. Comparative healing rates and cost of conventional and four-layer treatment of venous ulcers. Phlebology 1995;10:85.

Taylor AD, Taylor RJ, Marcuson RW. Prospective comparison of healing rates and therapy costs for conventional and four layer high compression bandaging treatments of venous leg ulcers. Phlebology 1998;13:20-4.

The Leg Ulcer Team: South Manchester University Hospital. Oral antibiotics for the treatment of venous leg ulcers (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Thomas, S, Director Surgical Materials Testing Laboratory. Compression bandaging in the treatment of venous leg ulcers [page web]. 5 février 1998 [consulté le 2 septembre 1998]. Disponible : URL: http://www.smtl.co.uk/World-Wide-Wounds/1997/september/Thomas-Bandaging/bandage-paper. html.

Thomson B, Hooper P, Powell R, Warin AP. Four-layer bandaging and healing rates of venous leg ulcers. J Wound Care 1996;5(5):213-6.

Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. N Engl J Med 1996;334(25):1642-8.

Travers JP, Dalziel KL, Makin GS. Assessment of a new one-layer adhesive bandaging method in maintaining prolonged limb compression and effects on venous ulcer healing. Phlebology 1992; 7:59-63.

Walters SJ, Morrell CJ, Dixon S. Measuring health-related quality of life in patients with venous leg ulcers. Qual Life Res 1999;8(4):327-36.

Weitgasser H. The use of pentoxifylline ('Trental' 400) in the treatment of leg ulcers: results of a double-blind trial. Pharmacotherapeutica 1983; 3:143-51.

Widmer LK. Peripheral venous disorders, Basle III. Bern: Hans Huber; 1978.

Widmer LK. [Varicose veins and chronic venous insufficiency - a tour d'horizon (éditorial)]. Gynakologe 1992;25(2):47-9 (*Cité par Bérard et al., 1998 – non publié).*

Wienert V. Epidemiology of leg ulcers. Curr Probl Dermatol 1999;27:65-9.

Wilkinson E, Buttfield S, Cooper S, Young E. Trial of two bandaging systems for chronic venous leg ulcers. J Wound Care 1997;6(7):339-40.

Wilkinson EA, Hawke CI. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001273.

Wilkinson EAJ, Hawke CI. Oral zinc for chronic leg ulcers (Cochrane Review). The Cochrane Library 1999;(Issue 3):Oxford: Update Software.

Wright DD, Franks PJ, Blair SD, Backhouse CM, Moffatt C, McCollum CN. Oxerutins in the prevention of recurrence in chronic venous ulceration: randomized controlled trial. Br J Surg 1991;78(10):1269-70.

Zimmet SE. Venous leg ulcers: modern evaluation and management. Dermatol Surg 1999;25(3): 236-41.

Québec

Agence d'évaluation
des technologies
et des modes
d'intervention en santé

Report – February 2001
(AETMIS 2000-5 RE)

THE TREATMENT OF VENOUS LEG ULCERS AND OPTIMAL USE OF APPLIGRAF™

SUMMARY
of the report submitted to the

Minister of Research, Science
and Technology of Québec

Information concerning this report or any other report published by the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* can be obtained by contacting *AÉTMIS*. On June 28, 2000 was created the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (*AÉTMIS*) which took over from the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé*.

Agence d'évaluation des technologies et
des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)
2021, avenue Union, bureau 1040
Montréal (Québec) H3A 2S9

Telephone: (514) 873-2563
Fax: (514) 873-1369
E-mail: aetmis@aetmis.gouv.qc.ca
Web site: http://www.aetmis.gouv.qc.ca

Legal deposit	-	Bibliothèque nationale du Québec, 2001
	-	National Library of Canada
ISBN		2-550-37129-1

How to cite this report :

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. The Treatment of Venous Leg Ulcers and Optimal Use of Apligraf™ (AÉTMIS 2000-5 RE). Montréal: AÉTMIS, 2001, xiii-132 p.

Québec

Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

MISSION

To support the *Ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie* and Québec's public health system decision-makers, namely the *Ministère de la Santé et des Services Sociaux*, through the assessment of technology and methods of intervention in health issues, notably the assessment of their effectiveness, safety, cost and cost-effectiveness, as well as ethical, social and economic implications.

To support the *Ministre de la Recherche, de la Science et de la Technologie* in the development and implementation of scientific policy.

MEMBERS

Renaldo N. Battista, M.D.
President and CEO

Jeffrey Barkun
Physician (surgery)

Marie-Dominique Beaulieu
Physician (family medicine)

Suzanne Claveau
Physician (microbiology-infectious diseases)

Roger Jacob
Biomedical Engineer

Denise Leclerc
Pharmacist

Louise Montreuil
Administrator

Jean-Marie Moutquin
Physician (gynaecology-obstetrics)

Réginald Nadeau
Physician (cardiology)

Guy Rocher
Sociologist

Lee Söderstrom
Economist

SCIENTIFIC DIRECTOR

Jean-Marie R. Lance

THE TREATMENT OF VENOUS LEG ULCERS AND THE OPTIMAL USE OF APLIGRAF™

Leg ulcers affect approximately 1% of the population. Most are of venous origin, often chronic and recurrent. The highest proportion of leg ulcers occurs in the elderly. Their treatments are varied, and convincing data on their effectiveness are few. Evidence on the effectiveness of compression therapy is still recent. Studies on cost-effectiveness are practically non-existent.

Apligraf™, a product of tissue-engineering, is a bilayered human skin substitute classified as a medical device. Approved in Canada in 1997, it is indicated in the treatment of venous leg ulcers, and since August 2000, for the treatment of diabetic ulcers.

The Canadian distributor, Novartis, submitted a request to the Conseil consultatif de pharmacologie du Québec for Apligraf™ to appear on the list of exceptional medications. The request was not considered since the product is not a medication, and the current trend is to reduce the number of these inscriptions.

The Ministère de la Santé et des Services sociaux gave the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé (CÉTS)* in 1998, which became the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AÉTMIS)* in June 2000, the mandate of studying the clinical and economic value of Apligraf™.

The objective of this report is to specify under what conditions the use of Apligraf™ would be optimal for the treatment of venous leg ulcers that are resistant to compression therapy. These conditions are defined as a temporary measure, while awaiting the results of a multicentre randomised controlled trial that will either confirm or invalidate current estimates, most likely in the summer of 2001.

In disseminating this report, *AÉTMIS* wishes to provide the best possible information to policy makers concerned with this issue at different levels in Québec's health services network.

Renaldo N. Battista

President and CEO

SUMMARY

Introduction

Apligraf™ is a human skin substitute composed of human dermal and epidermal cells. The terms "living skin equivalent" and "artificial skin" are also synonyms for "human skin substitute". At the present time, Apligraf™ is the only product consisting of two layers of cells that is indicated for the treatment of venous leg ulcers.

This bioengineered product is not a drug. Listed as a medical device by Health Canada, it could just as well be considered as a "biological dressing" from the practical standpoint and as a medical supply from the administrative standpoint.

Apligraf™ is manufactured in the United States by Organogenesis Inc. and distributed by Novartis Pharma Canada Inc. (Novartis). It was approved by Health Canada in April 1997 and its use is restricted to certified physicians. Shortly after this approval, Novartis submitted a request to the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec for Apligraf™ to appear on the list of exceptional medications or to have patients treated with Apligraf™ recognised as exception patients.

In the fall of 1998, faced with the questions raised by the available information, the Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, required that the *Conseil d'évaluation des technologies de la santé* (which became the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* (*AETMIS*) in June 2000) document the clinical and economic value of the product. The resulting analysis is based on the epidemiology of venous leg ulcers, on current treatment options and their efficacy, as well as on estimated costs.

Compression therapy for leg ulcers has been known under various forms for a long time. It is only in recent years that modern treatment practices have been evaluated in various countries. Although some of the results of these evaluations are not yet available, the Cochrane Collaboration has paved the way with the publication of systematic reviews on compression therapy and skin grafting for the treatment of venous ulcers.

In this context, attention was focused on publications that would help document the conditions for the use of Apligraf™ and define these conditions in relation to currently recommended treatments. On the one hand, there is a progressive consolidation of the initial data on the safety and efficacy of Apligraf™ as new trial results are published. On the other hand, studies on the cost and effectiveness of Apligraf™ are still hypothetical, even in most recent models.

Moreover, there are still no evidence-based conditions for the use of Apligraf™ as recommended by the Canadian distributor, which suggests that the product be restricted to venous leg ulcers resistant to an initial compression therapy. In fact, this position reiterates the indication advocated in the American monograph, and thereby complements the less restrictive Canadian monograph.

Estimating the prevalence of venous leg ulcers in Québec

Since there are no Canadian or Québec data specific to this disease, venous leg ulcer prevalence is estimated mainly from European and Australian publications.

The range of prevalence of active leg ulcers (including those of the foot) in the general population is very broad, from 0.11 to 1.13%, with venous ulcers representing approximately 90% of all leg ulcers and the others being of arterial, mixed (venous and arterial) or other origin. Venous ulcers are chronic and recurrent. They often affect people over the age of 60, with their prevalence reaching a peak at age 70.

In Québec, different sources situate the number of prevalent cases of leg ulcers between 5,000 and 13,000, and incident cases at approximately 4,000 annually. Hospitalisation data show that between 1992 and 1997, the average hospital stay for cases with a principal diagnosis of leg ulcers was 21 days, although patients were treated for other conditions as well. The average hospital stay for patients treated only for leg ulcers was 6.5 days. In 1998 the Centre hospitalier universitaire de l'Université de Montréal evaluated the average hospital stay for venous ulcers at 17.3 days.

For modelling purposes, the number of cases of venous leg ulcers in Québec was approximated at 8,000, of which 4,000 would be known to home care services. The remaining cases would be divided between outpatient clinics and self-treatment, with the latter having no direct impact on the health care system.

Efficacy of treatments

Published data on the efficacy of vascular surgery, allografting or autografting are rather unconvincing. There are still no systematic reviews on pharmacological treatments of venous ulcers, and a report on the subject would go beyond the scope of this document. However, the results of a systematic review carried out by the Cochrane Collaboration, comparing compression therapy to its absence, lead to the following conclusions:

- Compression treatment increases the healing of ulcers as compared with no compression. Moreover, high compression appears superior to low compression.
- High compression is more effective than low compression but should only be used in the absence of significant arterial disease.
- No clear difference was found between different types of high compression systems (3-layer, 4-layer, short stretch bandages or Unna's boot).

Among human skin substitutes, Apligraf™ is the only product indicated for the treatment of venous leg ulcers. The pivot study on the efficacy and safety of Apligraf™, cited in the data submitted for its approval, is not supportive from an economic standpoint. In fact, healing occurred with an average application of 3.34 units of the product, which greatly exceeds the allegations of the distributor and the actual experience of Québec clinicians who have had the opportunity to use the product.

Costs

There are no published Canadian or Québec studies on the cost of leg ulcers. Some European and American studies on the cost of treating leg ulcers under different conditions have been published. Their results, however, cannot easily be transposed to the Québec context.

A consensus by Canadian experts from most provinces suggests estimates of $530/month for home care and $360/month for care obtained in clinics, without taking into account the eventual use of Apligraf™, the price of which is $950 per unit. Considering variations in the number and duration of different treatments, a global amount cannot, for the time being, be given. However, the modelling of various

treatment options allows for a few comparisons.

Modelling

Available models on the cost and the effectiveness of Apligraf™ are still based on mostly hypothetical parameters, namely the number of ulcers to treat, the efficacy of compression therapy as well as that of Apligraf™, and the number of units required for healing.

In order to illustrate the different conditions surrounding treatment with or without Apligraf™, two main approaches were investigated: the first, an analytical model developed at *AÉTMIS*, and the other, an economic analysis sponsored by Novartis. In the *AÉTMIS* model, the base case scenario takes into account three options: compression therapy without Apligraf™ for a duration of 12 weeks, followed by a second round of compression therapy without Apligraf™ for resistant cases; compression therapy and Apligraf™ simultaneously, followed by a second compression therapy with Apligraf™ for resistant cases; and compression therapy without Apligraf™, followed by compression therapy with Apligraf™ for resistant cases.

In the *AÉTMIS* base case scenario, 3.34 units of Apligraf™ are applied to each of the 8,000 ulcers, based on the average number of units used in the pivot study, which is the reference point for the product's efficacy. This scenario is a hypothetical upper limit, however. In fact, an optimistic scenario would be much more realistic, with 4,000 ulcers and the use of a single unit of Apligraf™ as well as a higher efficacy for compression therapy. This optimistic scenario, where Apligraf™ is restricted to cases that are resistant to an initial compression therapy, results in potential savings when compared to treatment without Apligraf™, and all the more so when compared with the simultaneous use of compression therapy and Apligraf™.

Planimetry, a technique used to measure reduction in ulcer area in order to identify cases that are resistant after 4 weeks of compression therapy, suggests significant potential savings. However, the conditions related to its implementation and integration into current practices still need to be determined.

Another model, this one sponsored by Novartis in the United States, also uses the clinical data from the reference pivot study. These data were combined with the results of a survey of twenty physicians on the costs of treating venous leg ulcers. Fourteen individual responses were compiled to estimate these costs in the US.

Within the perspective of a private health care regime that reimburses all costs, the model compares the estimated costs of treating hard-to-heal venous leg ulcers after a conventional compression therapy (Unna's boot) with the cost of a treatment using an average of 3.34 units of Apligraf™ over one year. The costs of additional treatments, which would be incurred in the event of adverse reactions or recurrences, are also included in the model.

The model estimates that the annual cost of treating hard-to-heal venous leg ulcers is US$20,041 for patients treated with Apligraf™ and US$27,493 for those treated with Unna's boot. Treatment with Apligraf™ would lead, for most patients, to nearly 3 additional months in the healed state than would treatment with Unna's boot (4.6 months with Apligraf™ and 1.75 months with Unna's boot). Of the patients treated with Apligraf™, 48.1% would still be healed after the 12-month follow-up, compared with 25.2% of those treated with Unna's boot.

By comparing the results of both models, one notes that they both lead to the same general conclusions: the use of Apligraf™ in patients whose ulcers seem hard to heal with compression therapy alone increases the probability or rate of healing and translates into

potential savings as compared to treatments without Apligraf™.

Example from an outpatient clinic

The outpatient dermatology clinic of the Hôtel-Dieu pavilion of the Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) was chosen to show current trends in the treatment of venous leg ulcers in Québec. This clinic is not participating in the pan-Canadian study currently underway that will be mentioned later. It is mentioned in order to highlight the currently limited use of Apligraf™. In fact, the introduction of Apligraf™ on the market, as well as its high price (when it stopped being offered free of charge after its introduction), has led to the re-evaluation of diagnostic and therapeutic approaches to venous leg ulcers, and especially of the criteria related to the application of compression therapy.

Since the implementation of a systematic approach for the diagnosis and treatment of venous leg ulcers, the use of Apligraf™ has not yet been considered necessary at the CHUQ outpatient dermatology clinic, even though its medical supply budgets allow for the purchase of the product when needed.

This situation would be similar in other Québec hospitals, such that a very limited number of Apligraf™ units would have been purchased in 1999. If the situation were generalised to venous leg ulcers resistant to compression therapy, a rough estimate of the costs of Apligraf™ used under these conditions would reach a maximum of a few hundred thousand dollars per year.

Furthermore, the results of a current clinical trial will soon complement the available information on Apligraf™.

Current clinical trial in Canada

The recruitment of a few hundred patients for a randomised controlled trial in various Canadian centres was intended to have ended on December 31, 1999, but it ended on April 30, 2000. The compared treatments are compression therapy alone and an identical compression therapy with Apligraf™ for cases resistant to treatment.

This trial includes the validation of initial ulcer healing rates measured by planimetry as a prognostic tool. If the validation is convincing, the use of the initial ulcer healing rate as a prognostic tool could become part of a nation-wide system of planimetry. This trial also allows for an important compilation of economic data, which will either validate or invalidate the results of current models. Results will most likely be known in the summer of 2001.

Criteria to complement the approval process

From a broader perspective, the example of Apligraf™ could be used to illustrate the difficulties inherent in the classification and reimbursement of tissue-engineered products. The number of these products will increase over the next few years and the problems faced by Apligraf™ today will be encountered again. This problem, generated both by the accessibility of a product and by the budgetary limitations to its acquisition, will soon create an impasse between the high costs of these products and the continuous increase in their numbers.

It would be advisable to define policies and to establish more precise procedures regarding their eventual reimbursement or inclusion in hospital supply budgets. Complementary information would be made available by adding cost data to the current processes for assessing new products. Actually, the only

criteria considered in the examination of products for approval by Health Canada is evidence of safety and efficacy, with no consideration of the cost of the products, as this is not part of the current mandate.

In a context where financial resources place increasing constraints on health care systems, the burden of proving cost-effectiveness still seems to be the responsibility of the paying organisations. These are often left without any relevant information or administrative (or even legal) leverage to counter constant pressure by manufacturers, distributors and potential users of the product. Considering economic data in the approval process would lighten this burden.

Conclusions and recommendations

Based on this assessment, the following preliminary conclusions can be drawn concerning the clinical and economic issues in the treatment of venous leg ulcers and the use of Apligraf™:

Clinical issues:

- the evaluation and diagnosis of patients should be properly performed;
- treatment of venous leg ulcers with compression therapy is more effective than treatment without compression;
- compression therapy in conjunction with Apligraf™ provides faster healing times than compression alone;
- compression therapy in conjunction with Apligraf™ averts more ulcer days than does compression alone.

Economic issues:

In the absence of validated data, the following statements remain provisional:

- compression therapy simultaneously with Apligraf™ generates very high costs in order to reduce the number of ulcer days;
- compression therapy plus Apligraf™ for cases that are unresponsive to initial compression therapy is less costly than compression and Apligraf™ simultaneously and offers potential savings for the health care system in an optimistic scenario;
- identifying hard-to-heal ulcers with planimetry at week 4 of initial compression therapy, and the subsequent addition of Apligraf™ to treatment can increase savings.

While these conclusions need to be validated with additional conclusive data, particularly from an economic standpoint, the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* makes the following recommendations:

- to promote, on the one hand, continued efforts to generalise the management of leg ulcer patients according to the recommendations of advisory panels, and on the other hand, the use of compression therapy in the treatment of venous leg ulcers;
- to recognise, at the clinical and administrative levels, the potential role of Apligraf™ in the treatment of venous leg ulcers that are resistant to an initial compression, and the possible savings that could be generated;
- to maintain rigorous policies on the use of Apligraf™ by certified physicians in hospital outpatient clinics, which are or should start planning for specific budgets for this specialised supply;

- to promote the dissemination of clinical and administrative protocols on the use of Apligraf™, which certain hospitals have developed and implemented, so that other institutions can consider and tailor them to their own internal policies, as needed;
- to ensure that current developments on the indications of Apligraf™ be followed up, and that this report be updated following the publication of results of the multicentre pan-Canadian randomised controlled

  trial in the summer of 2001;
- to initiate the research necessary to document the epidemiology of leg ulcers in Québec as well as the clinical effectiveness and the costs of various treatment strategies in clinical, CLSC and home care settings.

ACKNOWLEDGEMENTS

This report was prepared at the request of the *Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé* by **François-Pierre Dussault**, researcher for the *Agence*. The *Agence* wishes to express its deepest gratitude for the work done.

The *Agence* is also grateful to **Van Hung Nguyen**, researcher for the *Agence*, for his conception of the analytical prediction model, as well as **Jean-Marie R. Lance**, economist and scientific director of the *Agence*, for his comments that have guided the production of this report.

The *Agence* particularly wishes to call attention to the invaluable contribution of the external reviewers, for their many comments, which helped improve the quality and contents of this report:

Marc Bourcier	M.D., F.R.C.P.C., C.S.P.Q., P.C. Dermatologist, La Clinique de dermatologie, Moncton (New-Brunswick)
Alain Brassard	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologist, Montréal's Sacré-Cœur Hospital, Montréal (Québec)
Richard Cloutier	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologist, Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)
Georgette Leclerc	M.D., F.R.C.P.C., Dermatologist, Hôpital de Chicoutimi, Chicoutimi (Québec)
Isabelle Reeves	Nurse, Ph.D, Associate Professor, Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal, Montréal (Québec).
Daniel Reinharz	M.D., Ph.D. (public health), Centre hospitalier universitaire de Québec - Hôtel-Dieu, Québec (Québec)

The *Agence* is also grateful to Karina Lapierre, who was responsible for the documentation management of referenced works, the word-processing and proof-reading of preliminary versions, and the final layout of this report. Ms. Lapierre also collaborated in the writing of the English version of this report.

The *Agence* also expresses its gratitude to Helen Shaver, Certified Translator, who was responsible for the linguistics revision and final proof-reading of the English version of this report.

Finally, the *Agence* wishes to thank Pierre Vincent, librarian, Marc-André Thibodeau, library technician and Micheline Paquin, library technician, for their bibliographical support.